

PCT

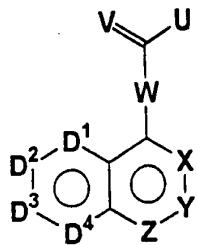
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 239/94, 473/32, 471/04, 495/04, 401/12, 405/12 // A61K 31/505, 31/52, 31/435		A1	(11) 国際公開番号 WO99/51582 (43) 国際公開日 1999年10月14日(14.10.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01665			(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(22) 国際出願日 1999年3月31日(31.03.99)			
(30) 優先権データ 特願平10/87514 1998年3月31日(31.03.98) JP			(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 松野研司(MATSUNO, Kenji)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩586-2 Shizuoka (JP) 野本裕二(NOMOTO, Yuji)[JP/JP] 〒411-0942 静岡県駿東郡長泉町中土狩557 Shizuoka, (JP) 市村通朗(ICHIMURA, Michio)[JP/JP] 〒411-0041 静岡県三島市佐野見晴台1-31-14 Shizuoka, (JP) 井出慎一(IDE, Shin-ichi)[JP/JP] 〒410-0022 静岡県沼津市大岡2511-3 Shizuoka, (JP) 小田祥二(ODA, Shoji)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩666-27 Shizuoka, (JP)			(添付公開書類) 国際調査報告書
(54) Title: NITROGENOUS HETEROCYCLIC COMPOUNDS			
(54) 発明の名称 含窒素複素環化合物			
<p style="text-align: center;">(I)</p>			
(57) Abstract Nitrogenous heterocyclic compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein W represents 1,4-piperazinediyl, etc.; U represents NR ¹ R ² (wherein R ¹ represents hydrogen, optionally substituted alkyl, etc. and R ² represents hydrogen, etc.), OR ⁴ , or SR ⁵ ; V represents oxygen, sulfur, N-R ⁶ , or CR ⁷ R ⁸ ; at least one of X, Y, and Z represents nitrogen and the remainder are the same or different and each represents nitrogen or C-R ^A ; and D ¹ , D ² , D ³ , and D ⁴ each independently represents C-R ^B , nitrogen, oxygen, sulfur, etc. or any adjacent two of D ¹ to D ⁴ in combination represent nitrogen, N-R ^{2A} , oxygen, sulfur, etc., or any adjacent two of D ¹ to D ⁴ represent C-R ^{B'} (wherein two R ^{B'} s in combination represent optionally substituted alicyclic alkene, optionally substituted pyrrole, optionally substituted pyrazole, etc.), etc.			

(57)要約

本発明は、一般式 (I)



|

[式中、Wは、1,4-ビペラジンジイル等を表し、Uは、 NR^1R^2 (式中、 R^1 は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル基等を表し、 R^2 は、水素原子等を表す)、 OR^4 または SR^5 を表し、Vは、酸素原子、硫黄原子、 $N-R^6$ または CR^7R^8 を表し、X、YおよびZの中で、少なくとも一つは窒素原子を表し、残りは同一または異なって、窒素原子または $C-R^A$ を表し、 D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 は、それぞれ独立に $C-R^B$ 、窒素原子、酸素原子または硫黄原子等を表すか、 D^1 ～ D^4 のうち任意の隣り合った二つで一緒になって、窒素原子、 $N-R^{2A}$ 、酸素原子または硫黄原子等を表すか、隣り合った D^1 ～ D^4 から選ばれる任意の二つが $C-R^{B'}$ (式中、二つの $R^{B'}$ は一緒になって、置換もしくは非置換の脂環式アルケン、置換もしくは非置換のピロール、置換もしくは非置換のピラゾール等を表す) 等を表す] で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK リスラヴァンカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BF ブルガリア・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ギニアビア	MC モルドバ	TG トーゴー
BJ ベナン	GN ギニア	MD モダガスカル	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK 共和国	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TT トリニダッド・トバゴ
CG コンゴー	ID インドネシア	MR モーリタニア	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	NE ニジェール	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NL オランダ	VN ヴィエトナム
CR コスタリカ	IT イタリア	NO ノルウェー	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	PL ポーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KR 韓国		

明細書
含窒素複素環化合物

技術分野

本発明は、血小板由来成長因子(PDGF)受容体のリン酸化阻害作用を有し、動脈硬化症、血管再閉塞疾患、癌、糸球体腎炎等の細胞増殖性疾患の治療に有用な含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

背景技術

動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の血管再閉塞、癌、糸球体腎炎、糸球体硬化症、乾癬、関節リウマチ等の細胞増殖性疾患には、PDGF が増悪因子として作用していることが知られている [セル(Cell)、46巻、155-169頁(1986年)、サイエンス(Science)、253巻、1129-1132頁(1991年)、日本臨床、50巻、3038-3045頁(1992年)、ネフロール・ダイアル・トランプ(Transplant(Nephrol Dial Transplant)、10巻、787-795頁(1995年)、キドニー・インターナショナル(Kidney International)、43巻(Suppl. 39)、86-89頁(1993年)、ジャーナル・オブ・リューマトロジー(Journal of Rheumatology)、21巻、1507-1511頁(1994年)、スカンジナビアン・ジャーナル・オブ・イムノロジー(Scandinavian Journal of Immunology)、27巻、285-294頁(1988年)等]。

医薬として有用な含窒素複素環化合物としては、例えば南アフリカ特許 6 7 0 6 5 1 2 (1968) に、N,N-ジメチル-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ビペラジンカルボキサミドが気管支拡張薬として記載されている。また、キミコーファルマツベティチエスキイ・ジュルナル(Khimiko-Farmatsveticheskij Zhurnal)、16巻、1338-1343頁(1982年)に、抗バクテリア剤としてビロロ [3,2-d] ヒリミジン誘導体が、ファーマコロジー・バイオケミストリー・アンド・ビヘイビア(Pharmacology Biochemistry and Behavior)、53巻、87-97頁(1996年)およびヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(European Journal of Medicinal Chemistry)、31巻、417-425頁(1996年)に、ベンゾジアゼピン受容体アゴニスト作用を有するキノリン誘導体が、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Indian Journal of Chemistry)、26B巻、550-555頁(1987年)に、抗寄生虫薬として有用なキノリン誘導体が記載されている。

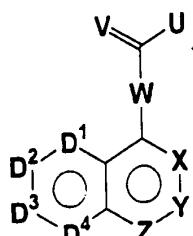
また、PDGF 受容体リン酸化阻害剤としては、WO 92/20642 にビスマノーおよび二環式アリールおよびヘテロアリール化合物が、キャンサー・リサーチ(Cancer Research)、54巻、6106頁(1994年)にキノキサリン誘導体が、特開平6-87834にピリミジン誘導体が、WO 97/17329にキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、40巻、2296頁(1997年)等にピリド[2,3-d]ピリミジン誘導体が、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、40巻、413頁(1997年)にゼレン誘導体が記載されている。

特開平5-208911、WO 96/09294、WO 96/31510、WO 97/13771等に、上皮成長因子(EGF)受容体ファミリーのリン酸化阻害剤が記載されている。チロシンキナーゼである EGF受容体のリン酸化活性を有する化合物として、例えば、WO 95/19970に記載されている三環系含窒素複素環化合物や、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、39巻、1823頁(1996年)に記載されているピリドピリミジン誘導体が知られている。また、EGF受容体あるいはEGF受容体ファミリーのリン酸化阻害剤として、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、40巻、1820頁(1997年)には、ピリミドピリミジン誘導体が記載され、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、40巻、1519頁(1997年)にはピロローおよびピラゾロキナゾリン誘導体が記載され、WO 96/40142、WO 97/02266、WO 97/27199、EP 682027等にはピロロピリミジン誘導体が記載されている。また、特開平5-208911、WO 96/09294、WO 96/31510、WO 97/13771等に、EGF受容体ファミリーのリン酸化阻害剤が記載されている。これらの化合物は、いずれも縮環ピリミジン誘導体であり、ピリミジン環の4位に置換アニリノ基等の単純なアミノ基やアルコキシ基等が結合した構造を有している。

一方、本発明によって開示される化合物では、ピリミジンの4位に相当する位置に、置換もしくは非置換のピペラジンもしくはホモピペラジンを介してウレア、チオウレア、グアニジン、アミジン等の構造が結合しており、このような構造は EGF受容体等のリン酸化阻害活性物質については知られていない。

発明の開示

本発明は、一般式(I)



「式中、Wは、環上の炭素が同一もしくは異なって1～4個のアルキル基で置換されていてもよい1,4-ビペラジンジイルまたは1,4-ホモビペラジンジイルを表し、

Uは、 NR^1R^2 [式中、 R^1 は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表し、 R^2 は、水素原子、置換アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基、 CQR^{1A} (式中、Qは、基、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基、 CQR^{1A} (式中、Qは、基、置換もしくは硫黄原子を表し、 R^{1A} は前記の R^1 と同義である) または酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{1A} は前記の R^1 と同義である] または SO_2R^3 (式中、 R^3 は、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表す) 、 OR^4 (式中、 R^4 は前記の R^3 と同義である) または SR^5 (式中、を表す] 、

R⁵は前記のR³と同義である)を表し、

Vは、酸素原子、硫黄原子、N-R⁶〔式中、R⁶は、前記のR¹と同義を表すか、シアノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、カルバモイル基、COOR^{3A}(式中、R^{3A}は前記のR³と同義である)、CQ^AR^{1B}(式中、Q^Aは前記のQと同義であり、R^{1B}は前記のR¹と同義である)またはSO₂R^{3B}(式中、R^{3B}は前記のR³と同義である)を表す〕またはCR⁷R⁸〔式中、R⁷およびR⁸は、同一または異なる水素原子、シアノ基、ニトロ基、COOR^{3C}(式中、R^{3C}は前記のR³と同義である)またはSO₂R^{3D}(式中、R^{3D}は前記のR³と同義である)を表す〕を表し〔ただし、R¹が水素であるときに限って、R⁶とR²が交換し、VがN-R²(式中、R²は前記と同義である)を表し、R²がR⁶(式中、R⁶は前記と同義である)を表してもよい。また、UがOR⁴またはSR⁵のとき、VはN-R⁶またはCR⁷R⁸を表す〕、

X、YおよびZの中で、少なくとも一つは窒素原子を表し、残りは同一または異なる窒素原子またはC-R^A〔式中、R^Aは、前記のR¹と同義を表すか、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、NR⁹R¹⁰〔式中、R⁹およびR¹⁰は、同一または異なる前記のR¹と同義を表すか、SO₂R^{3E}(式中、R^{3E}は前記のR³と同義である)またはCQ^BR¹¹〔式中、Q^Bは前記のQと同義であり、R¹¹は、前記のR¹と同義を表すか、OR^{3F}(式中、R^{3F}は前記のR³と同義である)またはNR^{1C}R^{1D}(式中、R^{1C}およびR^{1D}は、同一または異なる前記のR¹と同義を表すか、R^{1C}とR^{1D}が一緒になって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す〕を表すか、R⁹とR¹⁰が一緒になって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す〕、CQ^CR^{11A}(式中、Q^Cは前記のQと同義であり、R^{11A}は前記のR¹¹と同義である)、OR¹²〔式中、R¹²は、前記のR¹と同義を表すか、CQ^DR¹³〔式中、Q^Dは前記のQと同義であり、R¹³は、前記のR¹と同義を表すか、OR^{3G}(式中、R^{3G}は前記のR³と同義である)、SR^{3H}(式中、R^{3H}は前記のR³と同義である)またはNR^{1E}R^{1F}(式中、R^{1E}およびR^{1F}は、同一または異なる前記のR¹と同義を表すか、R^{1E}とR^{1F}が一緒になって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す〕またはSO₂R^{3I}(式中、R^{3I}は前記のR³と同義である)を表す〕、SR^{1G}(式中、

R^{10} は前記の R^1 と同義である)、 SOR^{3J} (式中、 R^{3J} は前記の R^3 と同義である) または SO_2R^{14} [式中、 R^{14} は、前記の R^3 と同義を表すか、 OR^{1H} (式中、 R^{1H} は前記の R^1 と同義である) または $NR^{1I}R^{1J}$ (式中、 R^{1I} および R^{1J} は、同一または異なって、前記の R^1 と同義を表すか、 R^{1I} と R^{1J} が一緒に置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す) を表す] を表し、(1) V が $N-R^6$ または CR^7R^8 を表し、 U が NR^1R^2 、 OR^4 または SR^5 を表すとき、

D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 は、それぞれ独立に $C-R^B$ (式中、 R^B は R^A と同義である)、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表すか、 D^1 ～ D^4 のうち任意の隣り合った二つで一緒に置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表すか、アルキル基または CQE^NHR^{3K} (式中、 Q^E は前記の Q と同義を表すか、 R^{3K} は前記の R^3 と同義である) を表す]、酸素原子または硫黄原子を表し、 D^1 ～ D^4 で残ったものが、 $C-R^{B'}$ (式中、 $R^{B'}$ は前記の R^A と同義である)、 $N-R^{2A'}$ (式中、 $R^{2A'}$ は前記の R^{2A} と同義である) または窒素原子を表してもよく、さらにこれらの二通りの場合において、隣り合った D^1 ～ D^4 から選ばれる任意の二つが $C-R^{B''}$ (式中、二つの $R^{B''}$ は付け根の二つの炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換の脂環式アルケン、置換もしくは非置換のピロール、置換もしくは非置換のピラゾール、置換もしくは非置換のイミダゾール、置換もしくは非置換のイミダゾール-2-オノン、置換もしくは非置換のイミダゾール-2-チオノン、置換もしくは非置換のトリアゾール、置換もしくは非置換のフラン、置換もしくは非置換の1,3-ジオキソール、置換もしくは非置換のオキサジアゾール、置換もしくは非置換のオキサゾール、置換もしくは非置換のチアゾール、置換もしくは非置換のチアジアゾール、置換もしくは非置換のピリチアゾール、置換もしくは非置換のピラジン、置換もしくは非置換のビリミジン、置換もしくは非置換のビリダジン、置換もしくは非置換のトリアジン、置換もしくは非置換のテトラジン、置換もしくは非置換のベンゼンを表す) を表してもよく(2) V が酸素原子または硫黄原子を表し、 U が NR^1R^2 を表すとき、

(2-1)

D¹～D⁴のうち少なくとも一つは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表すか、D¹～D⁴のうち任意の隣り合った二つで一緒になって、窒素原子、N-R^{2B}（式中、R^{2B}は前記のR²と同義である）または酸素原子を表すか、D²およびD³が一緒になって硫黄原子を表し、これらの三通りの場合において、それぞれD¹～D⁴で残ったものは、窒素原子、N-R^{2B'}（式中、R^{2B'}は前記のR²と同義である）、酸素原子、硫黄原子またはC-R^C（式中、R^Cは、それそれ独立に前記のR^Aと同義であってもよく、また、付け根の炭素原子が隣り合った任意の二つのR^Cが付け根の二つの炭素原子と一緒にになって、置換もしくは非置換の脂環式アルケン、置換もしくは非置換のピロール、置換もしくは非置換のピラゾール、置換もしくは非置換のイミダゾール、置換もしくは非置換のイミダゾール-2-オン、置換もしくは非置換のイミダゾール-2-チオン、置換もしくは非置換のトリアゾール、置換もしくは非置換のフラン、置換もしくは非置換の1,3-ジオキソール、置換もしくは非置換の1,4-ジオキセン、置換もしくは非置換のオキサゾール、置換もしくは非置換のオキサジアゾール、置換もしくは非置換のイソキサゾール、置換もしくは非置換のチオフェン、置換もしくは非置換のチアゾール、置換もしくは非置換のイソチアゾール、置換もしくは非置換のチアジアゾール、置換もしくは非置換のビリジン、置換もしくは非置換のピラジン、置換もしくは非置換のピリミジン、置換もしくは非置換のピリダジン、置換もしくは非置換のトリアジン、置換もしくは非置換のテトラジン、置換もしくは非置換のベンゼンを表してもよい）を表すか、

(2-2)

D¹およびD²が一緒になって硫黄原子を表し、D³がC-R^{C'}（式中、R^{C'}はR^Aと同義である）を表し、D⁴が窒素原子を表すか、またはD³およびD⁴がC-R^{C''}（式中、R^{C''}は隣同士で付け根の二つの炭素原子と一緒にになって、置換もしくは非置換の脂環式アルケン、置換もしくは非置換のピロール、置換もしくは非置換のピラゾール、置換もしくは非置換のイミダゾール、置換もしくは非置換のイミダゾール-2-オン、置換もしくは非置換のイミダゾール-2-チオン、置換もしくは非置換のトリアゾール、置換もしくは非置換のフラン、置換もしくは非置換の1,3-ジオキソール、置換もしくは非置換の1,4-ジオキセン、置換もしくは非置換のオキサゾール、置換もしくは非置換のオキサジアゾール、置換もしくは非置換のイソキサゾール、置換もしくは非置換のチオフェン、置換もしくは非置換のチアゾール、置換もしくは非置換のイソチアゾール、置換もしくは非置換のチアジアゾール、置換もしくは非置換のビリジン、置換もしくは非置換のピラジン、置換もしくは非置換のピリミジン、置換もしくは非置換のピリダジン、置換もしくは非置換のトリアジン、置換もしくは非置換のテトラジン、置換もしくは非置換のベンゼンを表してもよい）を表すか、

もしくは非置換の1,3-ジオキソール、置換もしくは非置換の1,4-ジオキセン、
置換もしくは非置換のオキサゾール、置換もしくは非置換のオキサジアゾール、
置換もしくは非置換のイソキサゾール、置換もしくは非置換のチオフェン、置換
もしくは非置換のチアゾール、置換もしくは非置換のイソチアゾール、置換もしく
は非置換のチアジアゾール、置換もしくは非置換のビリジン、置換もしくは非
置換のピラジン、置換もしくは非置換のピリミジン、置換もしくは非置換のピリ
ダジン、置換もしくは非置換のトリアジン、置換もしくは非置換のテトラジン、
置換もしくは非置換のベンゼンを表す)を表すか、

(2-3)

D^3 および D^4 が一緒になって硫黄原子を表し、 D^2 が $C-R^{C''\prime\prime\prime}$ (式中、
 $R^{C''\prime\prime\prime}$ は R^A と同義である)を表し、 D^1 が窒素原子を表すか、または、 D^1 およ
び D^2 が $C-R^{C''\prime\prime\prime\prime}$ (式中、 $R^{C''\prime\prime\prime\prime}$ は前記の $R^{C''\prime\prime\prime}$ と同義である)を表すか、
または

(2-4)

D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 が $C-R^D$ (式中、 R^D は、付け根の炭素原子が隣り合
った任意の二つの R^D が付け根の二つの炭素原子と一緒にになって、置換もしくは非
置換の脂環式アルケン、置換もしくは非置換のピロール、置換もしくは非置換の
ピラゾール、置換もしくは非置換のフラン、置換もしくは非置換のチオフェン、
置換もしくは非置換のオキサジアゾール、置換もしくは非置換のイソキサゾール、
置換もしくは非置換のイソチアゾール、置換もしくは非置換のチアジアゾール、
置換もしくは非置換のビリジン、置換もしくは非置換のピラジン、置換もしくは
非置換のピリミジン、置換もしくは非置換のピリダジン、置換もしくは非置換の
トリアジン、または置換もしくは非置換のテトラジンを表し、残る R^D はそれ
ぞれ独立に R^A と同義を表す)を表す」で表される含窒素複素環化合物またはその薬理
学的に許容される塩に関する。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号で表
わされる化合物についても同様である。

一般式(I)の各基の定義において、アルキル基としては、直鎖または分岐状
の炭素数1~16の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、

イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、ヘキサデシル等が挙げられ、脂環式アルキル基としては、炭素数3～12の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロドデシル等の単環式の基、ビナニル、1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプチル、アダマンチル、ヘキサヒドロ-4,7-メタノ-1H-インデニル、4-ヘキシルビシクロ[2.2.2]オクチル等の多環式の基が挙げられ、脂環式複素環基としては、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ヒロリジニル、ビペリジル、ビペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等が挙げられ、含窒素複素環基としては、ピロリジニル、ビペリジノ、ビペリジニル、ホモピペリジノ、ホモピペリジニル、ビペラジニル、ホモビペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル等が挙げられ、アルケニル基としては、直鎖または分岐状の炭素数2～16の、例えばビニル、アリル、1-ブロベニル、イソブロベニル、メタクリル、ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘブテニル、デセニル、ドセニル、ヘキサデセニル等が挙げられ、アルキニル基としては、直鎖または分岐状の炭素数2～16の、例えばエチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘブチニル、デシニル、ドデシニル、ヘキサデシニル等が挙げられる。アリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、ビレニル等が挙げられ、アラルキル基としては、炭素数7～15の、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル等が挙げられ、ヘテロアリール基としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、

リル、ベンゾチアソリル、ブリニル等が挙げられる。ヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール部分は前記ヘテロアリール基と同義であり、アルキル部分は前記アルキル基と同義である。脂環式アルケンとしては、炭素数4～12の、例えばシクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロドデセン等が挙げられる。ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

すか、 R^{20} と R^{21} が一緒になって含窒素複素環基を表す]もしくは非置換のN-脂環式複素環置換アミノ基、アルケニルアミノ基、アルキニルアミノ基、 R^{16} が置換したアリールアミノ基(ただし、 R^{16} は前記と同義である)もしくは非置換のアリールアミノ基、アラルキルアミノ基、ヘテロアリールアミノ基またはヘテロアリールアルキルアミノ基を表す}、 $NR^{22}R^{23}$ [式中、 R^{22} および R^{23} は、同一または異なって、水素原子、アルキル基、脂環式アルキル基、脂環式複素環基、アルケニル基、アルキニル基、 R^{16} が置換したアリール基(ただし、 R^{16} は前記と同義である)もしくは非置換のアリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルカノイル基、脂環式アルカノイル基、脂環式複素環カルボニル基、アルケノイル基、アルキノイル基、 R^{16} が置換したアロイル基(ただし、 R^{16} は前記と同義である)もしくは非置換のアロイル基、アラルキルカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、ヘテロアリールアルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、脂環式アルコキシカルボニル基、O-脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシカルボニル基、 R^{16} が置換したアリールオキシカルボニル基(ただし、 R^{16} は前記と同義である)もしくは非置換のアリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールアルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、脂環式アルキルスルホニル基、脂環式複素環スルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、 R^{16} が置換したアリールスルホニル基(ただし、 R^{16} は前記と同義である)もしくは非置換のアリールスルホニル基、アラルキルスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、ヘテロアリールアルキルスルホニル基または $-CQ^FNR^{17A}R^{18A}$ (式中、 Q^F は酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{17A} および R^{18A} は前記の R^{17} および R^{18} と同義である)を表すか、 R^{22} と R^{23} が一緒になって含窒素複素環基を表す]、アルコキシ基、脂環式アルコキシ基、O-脂環式複素環置換ヒドロキシル基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、 R^{16} が置換したアリールオキシ基(ただし、 R^{16} は前記と同義である)もしくは非置換のアリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールアルコキシ基、スルホ基、トリフルオロメチルチオ基、アルキルチ

オ基、脂環式アルキルチオ基、脂環式複素環チオ基、アルケニルチオ基、アルキニルチオ基、 R^{16} が置換したアリールチオ基（ただし、 R^{16} は前記と同義である）もしくは非置換のアリールチオ基、アラルキルチオ基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリールアルキルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基、アルキルスルフィニル基、脂環式アルキルスルフィニル基、脂環式複素環スルフィニル基、アルケニルスルフィニル基、アルキニルスルフィニル基、 R^{16} が置換したアリールスルフィニル基（ただし、 R^{16} は前記と同義である）もしくは非置換のアリールスルフィニル基、アラルキルスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、ヘテロアリールアルキルスルフィニル基等が挙げられる。

置換含窒素複素環基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリール基、置換ヘテロアリールアルキル基、置換ピロール、置換ピラゾール、置換イミダゾール、置換イミダゾール-2-オン、置換イミダゾール-2-チオン、置換トリアゾール、置換フラン、置換1,3-ジオキソール、置換1,4-ジオキセン、置換チオフェン、置換オキサゾール、置換オキサジアゾール、置換イソキサゾール、置換チアゾール、置換イソチアゾール、置換チアジアゾール、置換ビリジン、置換ピラジン、置換ピリミジン、置換ピリダジン、置換トリアジン、置換テトラジンおよび置換フェニルの置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えばニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、メチレンジオキシ基、 $(OCH_2CH_2)_nO$ （式中、 n は1～6の整数を表す）、トリメチレン基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、アジド基、チオシアナト基、 R^{19} が置換したアルキル基（ただし、 R^{19} は前記と同義である）もしくは非置換のアルキル基、 R^{16} が置換した脂環式アルキル基（ただし、 R^{16} は前記と同義である）もしくは非置換の脂環式アルキル基、脂環式複素環基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、カルボキシル基、ホルミル基、 $G^1-J^1-R^{15}$ （式中、 G^1 、 J^1 および R^{15} は前記と同義である）、 $NR^{22}R^{23}$ （式中、 R^{22} および R^{23} は前記と同義である）、アルコキシ基、脂環式アルコキシ基、O-脂環式複素環置換ヒドロキシル基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、 R^{16} が置換したアリールオキシ基（ただし、 R^{16} は前記と

同義である)もしくは非置換のアリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールアルコキシ基、スルホ基、トリフルオロメチルチオ基、アルキルチオ基、脂環式アルキルチオ基、脂環式複素環チオ基、アルケニルチオ基、アルキニルチオ基、R¹⁶が置換したアリールチオ基(ただし、R¹⁶は前記と同義である)もしくは非置換のアリールチオ基、アラルキルチオ基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリールアルキルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基、アルキルスルフィニル基、脂環式アルキルスルフィニル基、脂環式複素環スルフィニル基、アルケニルスルフィニル基、アルキニルスルフィニル基、R¹⁶が置換したアリールスルフィニル基(ただし、R¹⁶は前記と同義である)もしくは非置換のアリールスルフィニル基、アラルキルスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、ヘテロアリールアルキルスルフィニル基、R¹⁶で置換したアリールアゾ基(ただし、R¹⁶は前記と同義である)もしくは非置換のアリールアゾ基、ヘテロアリールアゾ基等が挙げられる。

上記各置換基の定義において、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、およびアルキルスルフィニル基のアルキル部分は、前記アルキル基と同義であり、脂環式アルコキシ基、脂環式アルキルアミノ基、脂環式アルカノイル基、脂環式アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、脂環式アルキルチオ基および脂環式アルキルスルフィニル基の脂環式アルキル部分は、前記脂環式アルキル基と同義であり、O-脂環式複素環置換ヒドロキシル基、N-脂環式複素環置換アミノ基、脂環式複素環カルボニル基、O-脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニル基、脂環式アルキルスルホニル基、脂環式複素環スルホニル基、脂環式複素環チオ基および脂環式複素環スルフィニル基の脂環式複素環部分は、前記脂環式複素環基と同義であり、アルケニルオキシ基、アルケニルアミノ基、アルケノイル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルスルホニル基、アルケニルチオ基およびアルケニルスルフィニル基のアルケニル部分は、前記アルケニル基と同義であり、アルキニルオキシ基、アルキニルアミノ基、アルキノイル基、アルキニルスルホニル基、アルキニルチオ基およびアルキニルスルフィニル基のアルキニル部分は、前記アルキニル基と同義であり、アリールオキシ基、アリールアミノ基、アロイル基、アリー

ルオキシカルボニル基、アリールスルホニル基、アリールチオ基、アリールスルフィニル基およびアリールアゾ基のアリール部分は、前記アリール基と同義であり、アラルキルオキシ基、アラルキルアミノ基、アラルキルカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アラルキルスルホニル基、アラルキルチオ基およびアラルキルスルフィニル基のアラルキル部分は、前記アラルキル基と同義であり、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールアミノ基、ヘテロアリールカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールスルホニル基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリール部分は、前記ヘテロアリール基と同義であり、ヘテロアリールアルコキシ基、ヘテロアリールアルキルアミノ基、ヘテロアリールアルキルカルボニル基、ヘテロアリールアルコキシカルボニル基、ヘテロアリールアルキルスルホニル基、ヘテロアリールアルキルチオ基およびヘテロアリールアルキルスルフィニル基のヘテロアリールアルキル部分は、前記ヘテロアリールアルキル基と同義である。また、脂環式アルキル基、アリール基、脂環式複素環基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基および含窒素複素環基は、それぞれ前記と同義である。

本発明の好ましい態様としては、Wが1,4-ビペラジンジイルである含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩が挙げられる。中でも、XまたはZの少なくとも一方が窒素原子であり、YがC-R^A（式中、R^Aは前記と同義である）であるものが好ましく、さらに、XおよびZが窒素原子であり、R^Aが水素原子またはNR⁹R¹⁰（式中、R⁹およびR¹⁰は前記と同義である）であるものが好ましい。さらに、UがNR¹R²（式中、R¹およびR²は前記と同義である）である含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩が好ましい。

上記含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩の中でも、R¹が水素原子であり、R²が水素原子、置換アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基であるものが好ましく、

さらに、R²が置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基であるものが好ましい。

さらに、以下に挙げる含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩は、上記の好ましい態様の中でも優れたものである。

VがN-R⁶（式中、R⁶は前記と同義である）であり、

1) D¹とD²が一緒になってN-R^{2A}（式中、R^{2A}は前記と同義である）であり、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^{B'}（式中、R^{B'}は前記と同義である）であるか、

2) D¹およびD²がそれぞれ独立にC-R^{B'}（式中、R^{B'}は前記と同義である）であり、D³とD⁴が一緒になってN-R^{2A}（式中、R^{2A}は前記と同義である）であるか、

3) D¹およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^{B'}（式中、R^{B'}は前記と同義である）であり、D²とD³が一緒になってN-R^{2A}（式中、R^{2A}は前記と同義である）であるか、

4) D¹がC-R^{B'}（式中、R^{B'}は前記と同義である）であり、D²とD³が一緒になって窒素原子であり、D⁴がN-R^{2A'}（式中、R^{2A'}は前記と同義である）であるか、

5) D⁴がC-R^{B'}（式中、R^{B'}は前記と同義である）であり、D²とD³が一緒になって窒素原子であり、D¹がN-R^{2A'}（式中、R^{2A'}は前記と同義である）であるか、

6) D¹とD²が一緒になってN-R^{2A}（式中、R^{2A}は前記と同義である）であり、D³がC-R^{B'}（式中、R^{B'}は前記と同義である）であり、D⁴が窒素原子であるか、

7) D¹とD²が一緒になって窒素原子であり、D³がC-R^{B'}（式中、R^{B'}は前記と同義である）であり、D⁴がN-R^{2A'}（式中、R^{2A'}は前記と同義である）であるか、

8) D¹、D²およびD³がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であり、D⁴が窒素原子であるか、

- 9) D^1 、 D^2 および D^4 がそれぞれ独立に $C - R^B$ (式中、 R^B は前記と同義である) であり、 D^3 が窒素原子であるか、
- 10) D^1 、 D^3 および D^4 がそれぞれ独立に $C - R^B$ (式中、 R^B は前記と同義である) であり、 D^2 が窒素原子であるか、
- 11) D^2 、 D^3 および D^4 がそれぞれ独立に $C - R^B$ (式中、 R^B は前記と同義である) であり、 D^1 が窒素原子であるか、
- 12) D^1 および D^3 が窒素原子であり、 D^2 および D^4 がそれぞれ独立に $C - R^B$ (式中、 R^B は前記と同義である) であるか、
- 13) D^1 および D^3 がそれぞれ独立に $C - R^B$ (式中、 R^B は前記と同義である) であり、 D^2 および D^4 が窒素原子であるか、
- 14) D^1 および D^2 がそれぞれ独立に $C - R^B$ (式中、 R^B は前記と同義である) であり、 D^3 および D^4 が窒素原子であるか、
- 15) D^1 および D^4 がそれぞれ独立に $C - R^B$ (式中、 R^B は前記と同義である) であり、 D^2 および D^3 が窒素原子であるか、
- 16) D^3 および D^4 がそれぞれ独立に $C - R^B$ (式中、 R^B は前記と同義である) であり、 D^1 および D^2 が窒素原子であるか、
- 17) D^2 および D^3 がそれぞれ独立に $C - R^B$ (式中、 R^B は前記と同義である) であり、 D^1 および D^4 が窒素原子であるか、
- 18) D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 がそれぞれ独立に $C - R^B$ (式中、 R^B は前記と同義である) であるか、
- 19) D^1 および D^2 がそれぞれ独立に $C - R^{B'}$ (式中、 $R^{B'}$ は前記と同義である) であり、 D^3 と D^4 が一緒になって硫黄原子であるか、
- 20) D^1 および D^4 がそれぞれ独立に $C - R^{B'}$ (式中、 $R^{B'}$ は前記と同義である) であり、 D^2 と D^3 が一緒になって硫黄原子であるか、
- 21) D^3 および D^4 がそれぞれ独立に $C - R^{B'}$ (式中、 $R^{B'}$ は前記と同義である) であり、 D^1 と D^2 が一緒になって硫黄原子である
含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩がその一例である。
- また、 V が酸素原子または硫黄原子であり、
- 1) D^1 と D^2 が一緒になって $N - R^{2B}$ (式中、 R^{2B} は前記と同義である) であ

り、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であるか、

2) D¹およびD²がそれぞれ独立にC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D³とD⁴が一緒になってN-R^{2B}（式中、R^{2B}は前記と同義である）であるか、

3) D¹およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D²とD³が一緒になってN-R^{2B}（式中、R^{2B}は前記と同義である）であるか、

4) D¹がC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D²とD³が一緒になって窒素原子であり、D⁴がN-R^{2B'}（式中、R^{2B'}は前記と同義である）であるか、

5) D⁴がC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D²とD³が一緒になって窒素原子であり、D¹がN-R^{2B'}（式中、R^{2B'}は前記と同義である）であるか、

6) D¹とD²が一緒になってN-R^{2B}（式中、R^{2B}は前記と同義である）であり、D³がC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D⁴が窒素原子であるか、

7) D¹とD²が一緒になって窒素原子であり、D³がC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D⁴がN-R^{2B'}（式中、R^{2B'}は前記と同義である）であるか、

8) D¹、D²およびD³がそれぞれ独立にC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D⁴が窒素原子であるか、

9) D¹、D²およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D³が窒素原子であるか、

10) D¹、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D²が窒素原子であるか、

11) D²、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D¹が窒素原子であるか、

12) D¹およびD³が窒素原子であり、D²およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C

(式中、R^Cは前記と同義である)であるか、

13) D¹およびD³がそれぞれ独立にC-R^C (式中、R^Cは前記と同義である)
であり、D²およびD⁴が窒素原子であるか、

14) D¹およびD²がそれぞれ独立にC-R^C (式中、R^Cは前記と同義である)
であり、D³およびD⁴が窒素原子であるか、

15) D¹およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C (式中、R^Cは前記と同義である)
であり、D²およびD³が窒素原子であるか、

16) D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C (式中、R^Cは前記と同義である)
であり、D¹およびD²が窒素原子であるか、

17) D²およびD³がそれぞれ独立にC-R^C (式中、R^Cは前記と同義である)
であり、D¹およびD⁴が窒素原子であるか、

18) D¹、D²、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^D (式中、R^Dは前記と
同義である)であるか、

19) D¹およびD²がC-R^{C'....} (式中、R^{C'....}は前記と同義である)であ
り、D³とD⁴が一緒になって硫黄原子であるか、

20) D¹およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C (式中、R^Cは前記と同義である)
であり、D²とD³が一緒になって硫黄原子であるか、

21) D³およびD⁴がC-R^{C'..} (式中、R^{C'..}は前記と同義である)であり、
D¹とD²が一緒になって硫黄原子である含窒素複素環化合物またはその薬理学的
に許容される塩も好ましい一例である。

また、VがN-CNであり、

1) D¹とD²が一緒になって窒素原子であり、D³がC-R^{B'} (式中、R^{B'}は前
記と同義である)であり、D⁴がN-R^{2A'} (式中、R^{2A'}は前記と同義である)
であるか、

2) D¹、D²およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B (式中、R^Bは前記と同義であ
る)であり、D³が窒素原子であるか、

3) D¹、D²、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B (式中、R^Bは前記と同
義である)である含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩も好ま
しい一例である。

また、VがN-CNであり、

D¹およびD²がそれぞれ独立にC-R^{B'}（式中、R^{B'}は前記と同義である）であり、D³とD⁴が一緒になってN-R^{2A}（式中、R^{2A}は前記と同義である）である含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩も好ましい一例である。

また、VがN-CNであり、

- 1) D¹、D²およびD³がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であり、D⁴が窒素原子であるか、
- 2) D¹、D²およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であり、D³が窒素原子であるか、
- 3) D¹、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であり、D²が窒素原子であるか、
- 4) D²、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であり、D¹が窒素原子である含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩も好ましい一例である。

また、VがN-CNであり、

- 1) D¹およびD³が窒素原子であり、D²およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であるか、
- 2) D¹およびD³がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であり、D²およびD⁴が窒素原子である含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩も好ましい一例である。

また、Vが酸素原子または硫黄原子であり、

- 1) D¹とD²が一緒になって窒素原子であり、D³がC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D⁴がN-R^{2B'}（式中、R^{2B'}は前記と同義である）であるか、
- 2) D¹、D²およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D³が窒素原子であるか、
- 3) D¹、D²、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^D（式中、R^Dは前記と同義である）である含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される

塩も好ましい一例である。

また、Vが酸素原子または硫黄原子であり、

D¹およびD²がそれぞれ独立にC-R^{B'}（式中、R^{B'}は前記と同義である）であり、D³とD⁴が一緒になってN-R^{2A}（式中、R^{2A}は前記と同義である）である含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩も好ましい一例である。

また、Vが酸素原子または硫黄原子であり、

- 1) D¹、D²およびD³がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であり、D⁴が窒素原子であるか、
- 2) D¹、D²およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であり、D³が窒素原子であるか、
- 3) D¹、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であり、D²が窒素原子であるか、
- 4) D²、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であり、D¹が窒素原子である含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩も好ましい一例である。

また、Vが酸素原子または硫黄原子であり、

- 1) D¹およびD³が窒素原子であり、D²およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であるか、
- 2) D¹およびD³がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であり、D²およびD⁴が窒素原子である含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩も好ましい一例である。

さらに、Vが酸素原子または硫黄原子であり、D¹、D²、D³およびD⁴がC-R^D（式中、R^Dは前記と同義である）であり、付け根の炭素原子が隣り合った任意の二つのR^Dが付け根の二つの炭素原子と一緒にになって一つの置換もしくは非置換のピロール、置換もしくは非置換のピラゾール、置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジン、置換もしくは非置換のヒリダジン、または置換もしくは非置換のピラジンである含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩も好ましい一例である。

以下に、本発明における好ましい態様をさらに具体的に説明するために、化合物（I）における化学構造の一部を例示する。本発明において、化合物（I）の置換基W（C=V）U（式中、W、VおよびUはそれぞれ前記と同義である）に特徴があることは言うまでもないが、該置換基は、同様に本発明の特徴であるD¹、D²、D³、D⁴、X、Y、Zおよび2つの炭素原子によって表される2環性もしくは3環性の複素環と一般式（I）で表わされる位置で結合する。XおよびZがそれぞれ窒素原子である場合は好ましい態様の一つであり、以下に相当するキナゾリンもしくはピリミジンが縮合多環の複素環系を形成する場合を基名として例示する。

ピロロ[3,2-g]キナゾリニル、ピラジノ[2,3-g]キナゾリニル、ベンゾチエノ[3,2-d]ピリミジニル、チアゾロ[5';4';4,5]チエノ[3,2-d]ピリミジニル、ピリド[2';3';4,5]チエノ[3,2-d]ピリミジニル、インドロ[3,2-d]ピリミジニル、インドロ[2,3-d]ピリミジニル、ベンゾフラノ[3,2-d]ピリミジニル、ピリミド[4,5-f]キナゾリニル、ベンゾチエノ[2,3-d]ピリミジニル、チエノ[2';3';4,5]チエノ[3,2-d]ピリミジニル、イミダゾ[5';4';4,5]チエノ[3,2-d]ピリミジニル、ピリド[3';2';4,5]チエノ[3,2-d]ピリミジニル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、ブリニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、ピリド[3,4-d]ピリミジニル、ピリド[4,3-d]ピリミジニル、ピリド[3,2-d]ピリミジニル、ピリミジノ[5,4-d]ピリミジニル、ピリミジノ[4,5-d]ピリミジニル、ピロロ[3,2-g]キナゾリニル、ピロロ[2,3-f]キナゾリニル、ピラゾロ[4,3-g]キナゾリニル、ピラゾロ[3,4-g]キナゾリニル、フロ[2,3-d]ピリミジニル、フロ[3,4-d]ピリミジニル、フロ[3,2-d]ピリミジニル、トリアゾロ[4,5-d]ピリミジニルなどが好ましい環構造を表す基の例であるが、本発明における好ましい環構造はこれらに限らない。

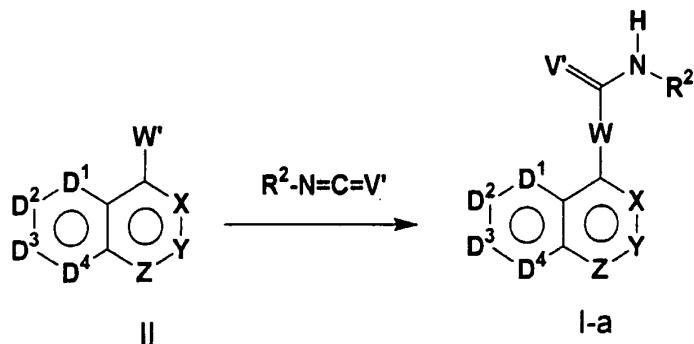
化合物（I）の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げら

れる。化合物（I）の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が挙げられる。

次に、化合物（I）の製造法について説明する。

製造法 1

UがN H R²であり、Vが酸素原子または硫黄原子である化合物（I-a）は、次の反応工程に従い製造することができる。

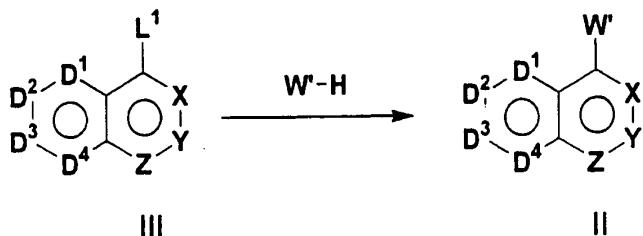


(式中、D¹、D²、D³、D⁴、R²、W、X、YおよびZはそれぞれ前記と同義であり、V'は酸素原子または硫黄原子を表し、W'は環上の炭素が同一もしくは異なって1～4個のアルキル基で置換されていてもよい1-ビペラジニルまたは1-ホモビペラジニルを表す)

化合物（I-a）は、化合物（II）と市販または公知の方法によって得られるイソシアネート（R²-N=C=O）【例えば、オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ(Organic Functional Group Preparations)、S.

R. サンドラー(Sandler) ら著、1巻、305頁、アカデミック・プレス・インコーポレイテッド(Academic Press Inc.) (New York and London) (1968年)、シンセティック・オーガニック・ケミストリー(Synthetic Organic Chemistry)、R. B. ワーグナー(Wagner)ら著、第3編、640頁、ジョン・ワイリー(John Wiley) (1961年)等] またはイソチオシアネート ($R^2-N=C=S$) [例えば、オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ(Organic Functional Group Preparations)、S. R. サンドラー(Sandler) ら著、1巻、312頁、アカデミック・プレス・インコーポレイテッド(Academic Press Inc.) (New York and London) (1968年)、シンセティック・オーガニック・ケミストリー(Synthetic Organic Chemistry)、R. B. ワーグナー(Wagner)ら著、第3編、829頁、ジョン・ワイリー(John Wiley) (1961年)等] とを、必要により例えばトリエチルアミン、ビリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド等の塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ビリジン等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、-20°C～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。

なお、原料化合物(III)は、特開平1-104074、南アフリカ特許6706512、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Ind. J. Chem.)、26B巻、550-555頁(1987年)等に記載されている方法、あるいはそれらに準じて得ることができ、また、次式の方法によっても得ることができる。



(式中、D¹、D²、D³、D⁴、W'、X、YおよびZは前記と同義であり、L¹は脱離基を表す)

L¹の定義における脱離基としては、ハロゲン原子、置換もしくは非置換のアルコキシ基、置換もしくは非置換のアリールオキシ基、置換もしくは非置換のアルキルチオ基、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニルオキシ基、置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシ基等が挙げらる。ハロゲン原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基およびアルキルスルフィニル基はそれ前記と同義であり、アルキルスルホニル基およびアルキルスルホニルオキシ基のアルキル部分は前記アルキル基と同義であり、アリールスルホニルオキシ基のアリール部分は前記アリールと同義である。置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ニトロ基等が挙げられ、ハロゲン原子は前記ハロゲン原子と同義である。

化合物(I I)は、化合物(I I I)と化合物W'-Hとを、必要により塩基存在下、適當な不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

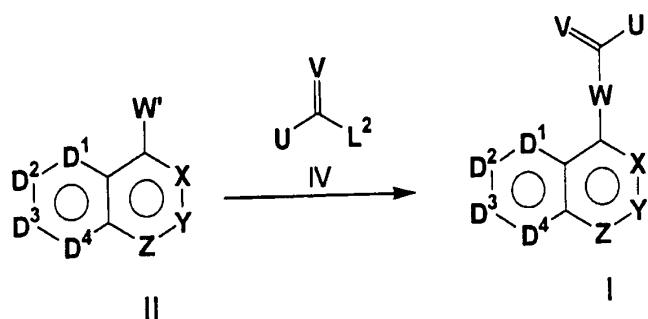
上記製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、化合物W'-Hの反応点以外を保護したものを化合物(I I I)に導入した後、脱保護することにより目的化合物を得ることができ。保護基としては、例えばエトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ア

セチル、ベンジル等の、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン(Green)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年)等に記載されている保護基を挙げることができる。保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法(例えば、上記のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシスに記載の方法を参照することができる)により実施できる。

なお、原料化合物(III)としては、市販されている化合物を用いることができ、また、原料化合物(III)は、WO 95/19970、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、38巻、3780-3788頁(1995年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、39巻、918-928頁(1996年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、39巻、1823-1835頁(1996年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、40巻、1519-1529頁(1997年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、40巻、1820-1826頁(1997年)、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorg. Med. Chem. Lett.)、5巻、2879-2884頁(1995年)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.)、890-899頁(1947年)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.)、561-572頁(1962年)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.)、B、449-454頁(1967年)、ジャーナル・オブ・インディアン・ケミカル・ソサエティー(J. Indian Chem. Soc.)、36巻、787-791頁(1959年)、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、17巻、1571-1575頁(1952年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、14巻、1060-1066頁(1971年)、フランス特許1388756、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.)、68巻、1204-1208頁(1946年)、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Ind. J. Chem.)、26B巻、550-555頁(1987年)、特開昭60-120872、南アフリカ特許67 06512等に記載されている方法、参考例記載の方法、あるいはそれらに準じて得ることができる。

製造法 2

化合物(I)は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 L^2 は前記 L^1 と同義を表し、 D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 、 U 、 V 、 W 、 W' 、 X 、 Y および Z はそれぞれ前記と同義である)

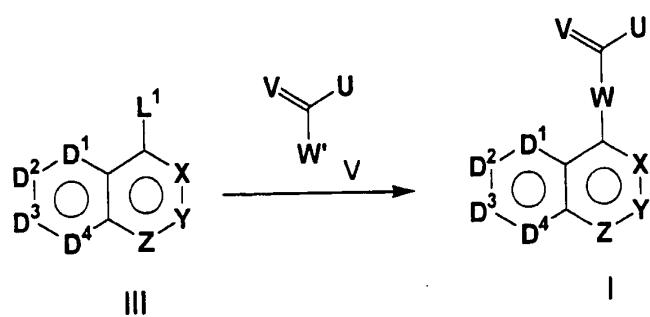
化合物(I)は、化合物(II)と化合物(IV)とを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、-20℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

なお、原料化合物（IV）としては、市販されているものを用いることができ、また、原料化合物（IV）は、バイルシュタイン(Beilstein)、4巻、73頁(1922年)、同、4巻、75頁(1922年)、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorg. Med. Chem. Lett.)、17巻、3095-3100頁(1997年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、38巻、3236-3245頁(1995年)、特開昭53-18557、第4版実験化学講座20-有機合成II、社団法人日本化学会編、355頁、丸善(東京)(1992年)、メソーデ

ン・デア・オルガニシェン・ヘミー(Methoden der Organischen Chemie)、E11巻、オルガニシェ・シュヴェーフェル・フェアビンドウンゲン(Organische Schwefel-Verbindungen)、ディーター・クラマン(Dieter Klamann)編、263頁、ゲオルク・ティーメ・フェアラーク(Georg Thieme Verlag)(Stuttgart・New York)(1985年)等に記載されている方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

製造法3

化合物(I)は、次の反応工程に従い製造することもできる。



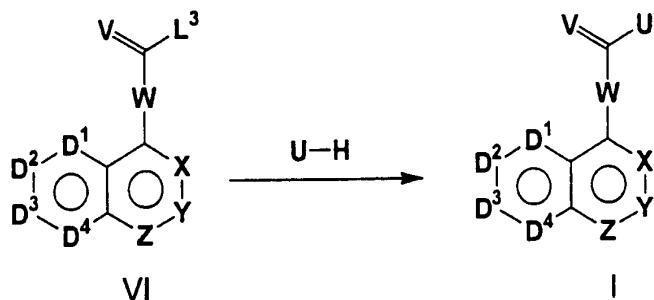
(式中、L¹、D¹、D²、D³、D⁴、U、V、W、W'、X、YおよびZはそれぞれ前記と同義である)

化合物(I)は、化合物(IIII)と化合物(V)とを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヒリジン等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ヒリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

なお、原料化合物(V)は、実施例もしくは参考例に記載されている方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

製造法 4

化合物（I）は、次の反応工程に従い製造することもできる。



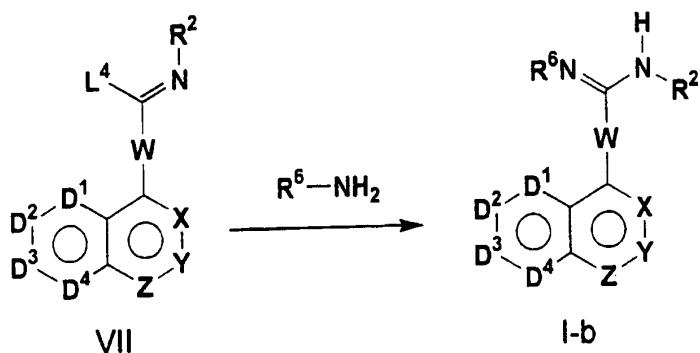
(式中、 L^3 は前記 L^1 と同義を表し、 D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y および Z はそれぞれ前記と同義である)

化合物（I）は、化合物（VI）と化合物U-Hとを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソブロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

なお、原料化合物（VI）は、南アフリカ特許67 06512、米国特許3723434、特開昭53-18557等に記載されている方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

製造法 5

U が $NH R^2$ であり、 V が $N-R^6$ である化合物（I-b）は、次の反応工程に従い製造することもできる。



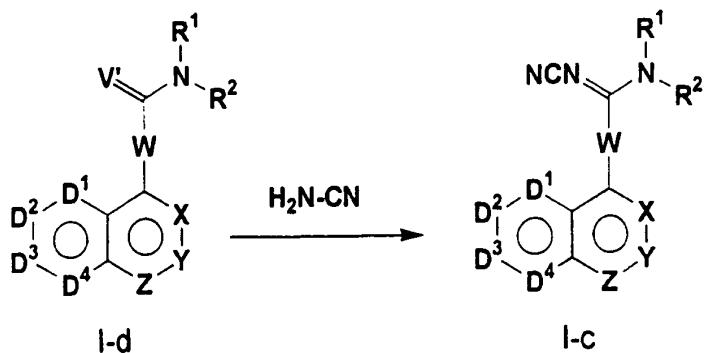
(式中、 L^4 は前記 L^1 と同義を表し、 D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 、 R^2 、 R^6 、 W 、 X 、 Y および Z はそれぞれ前記と同義である)

化合物(I-b)は、化合物(VII)と化合物 R^6-NH_2 とを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソブロパノール等の低級アルコール、ピリジン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム、tert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

なお、原料化合物(VII)は、特開昭52-19671、オーガニック・ファンクションナル・グループ・プレパレーションズ(Organic Functional Group Preparations)、S. R. サンドラー(Sandler)ら著、2巻、166-185頁、アカデミック・プレス・インコーポレイテッド(Academic Press Inc.) (New York and London) (1971年)等に記載されている方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

製造法 6

U が NR^1R^2 であり、 V が $N-CN$ である化合物(I-c)は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、D¹、D²、D³、D⁴、R¹、R²、V'、W、X、YおよびZはそれぞれ前記と同義である)

化合物(I-c)は、化合物(I-d)とシアナミドとを、適当な縮合剤、例えば1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の存在下、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソブロパノール等の低級アルコール、ピリジン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

さらに、化合物(I-b)は、製造法1に準じた条件下、化合物(II)と種々のカルボジイミドとを反応させることによっても得ることができる。反応に用いるカルボジイミドは、市販のものの他、新実験化学講座14-有機化合物の合成と反応(III)、日本化学会編、1644-1652頁、丸善(東京)(1978年)、シンセティック コミュニケーションズ(Synthetic Communications)、25卷、43-47頁(1995年)等に記載されている方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

上記の各製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは

方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および脱離方法〔例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年) 参照〕等を用いることにより目的化合物を得ることができる。また、各置換基に含まれる官能基の変換は、上記製造法以外にも公知の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック(R. C. Larock)著 (1989年) 等〕によっても行うことができ、化合物(I)の中には、これを合成中間体としてさらに新規な化合物(I)へ導くことができるものもある。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

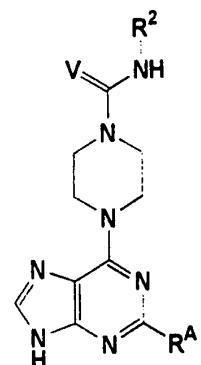
化合物(I)の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体または互変異性体が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

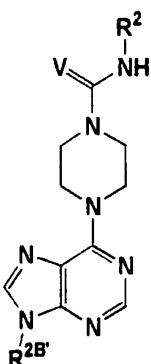
上記製造法によって得られる化合物(I)の具体例を第1表に示す。

表 1 - 1



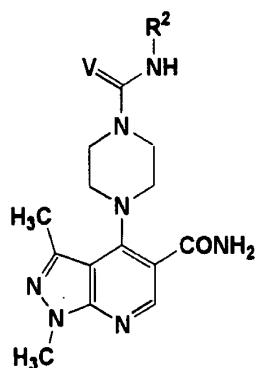
化合物番号	V	R ^A	R ²
1	O	H	
2	O	H	
3	S	H	
4	S	H	
5	O	NH ₂	
6	O	NH ₂	
7	S	NH ₂	
8	S	NH ₂	

表 1 - 2



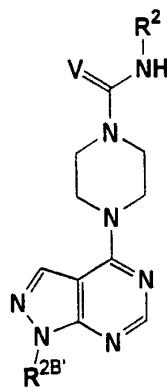
化合物番号	V	R ^{2B'}	R ²
9	O	CH ₃	
10	O		
11	S		

表 1 - 3



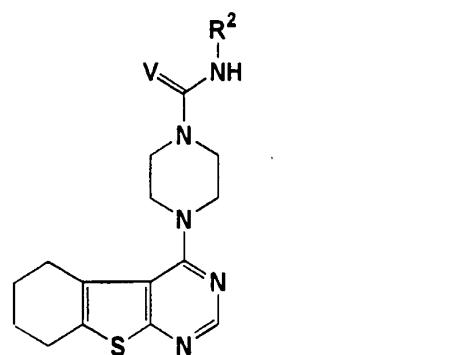
化合物番号	V	R ²
12	O	

表 1 - 4



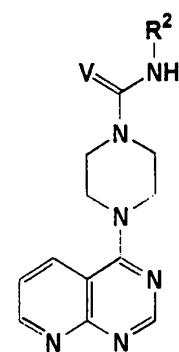
化合物番号	V	R ^{2B'}	R ²
13	O	CH ₃	
14	S	CH ₃	
15	S	CH ₃	
16	O		
17	S		

表 1 - 5



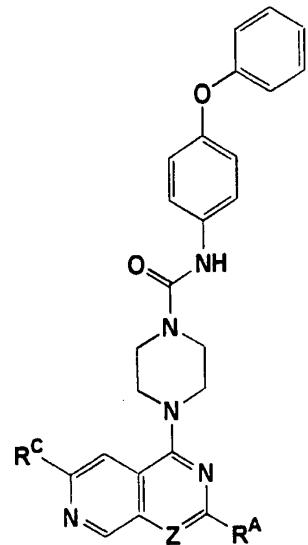
化合物番号	V	R ²
18	O	
19	S	

表 1 - 6



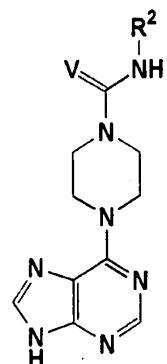
化合物番号	V	R ²
20	O	
21	S	

表 1 - 7



化合物番号	Z	R ^A	R ^C
22	N	H	F
23	CH	NH ₂	H

表 1 - 8



化合物番号	V	R ²
24	O	
25	O	
26	S	
27	S	

表 1 - 9

	化合物番号	R ^E
	28	H
	29	2-Cl
	30	3-Cl
	31	4-Cl
	32	4-F
	33	4-Br
	34	4-CH ₃
	35	4-CH(CH ₃) ₂
	36	4-OCH ₃
	37	4-SCH ₃
	38	4-SO ₂ CH ₃

表 1 - 10

	化合物番号	R ²
	39	—(CH ₂) ₃ CH ₃
	40	
	41	
	42	

表 1 - 1 1

	化合物番号	R^2
	43	$-CH_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}-$
	44	$-CH_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}-$
	45	$-CH_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}-$
	46	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}-$
	47	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}-$
	48	$-CH_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}-\text{CH}_3$
	49	$-CH_2-\text{C}_4\text{H}_2\text{O}-$

表 1 - 1 2

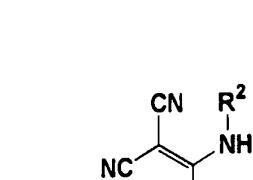
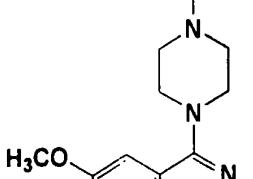
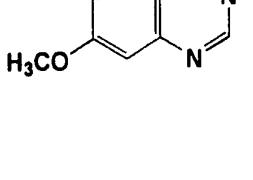
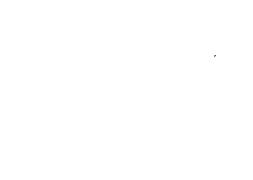
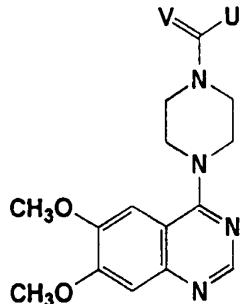
	化合物番号	R ²
	50	-CH ₂ -C ₆ H ₄ Cl
	51	-CH ₂ -C ₆ H ₃ Cl-C ₆ H ₄ Cl
	52	-CH ₂ -C ₆ H ₄ Cl-C ₆ H ₃ Cl
	53	-CH ₂ -C ₆ H ₄ OCH ₃
	54	-CH ₂ -C ₆ H ₃ OCH ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₃
	55	-CH ₂ -C ₆ H ₄ N
	56	-CH ₂ -C ₆ H ₃ N
	57	-CH ₂ -C ₆ H ₂ N

表 1 - 1 3

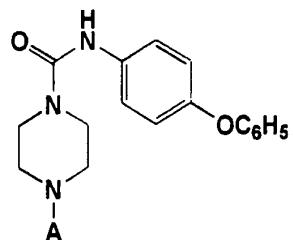
化合物番号	V	U
58	$\text{CH}(\text{NO}_2)$	SCH_3
59	$\text{CH}(\text{NO}_2)$	$\text{NHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$
60	$\text{CH}(\text{NO}_2)$	$\text{NHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_2\text{O}_2$
61	$\text{N}-\text{C}_7\text{H}_14$	$\text{NH}-\text{C}_7\text{H}_14$
62	$\text{N}=\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	SCH_3
63	$\text{N}=\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	$\text{NHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_2\text{O}_2$
64	$\text{C}(\text{CN})_2$	SCH_3

表 1 - 1 4



化合物番号	V	U
65	NCN	SCH ₃
66	NCN	OCH ₂ CH ₃
67	NCN	O-C ₆ H ₄ -
68	NCN	NH-C ₆ H ₄ -OCH ₃

表 1 - 1 5



化合物番号	A
69	
70	

次に、本発明化合物の薬理作用について試験例で具体的に説明する。

試験例 1 PDGF 受容体リン酸化阻害試験

本試験は、文献 [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.)、266巻、413-418頁(1991年)] 記載の方法に準じて行った。なお、実験には、ヒト β -PDGF 受容体 cDNA を導入し発現させたチャイニーズハムスター卵細胞(CHO: Chinese hamster ovary cell)を用いた。試験結果は、PDGF 受容体リン酸化を 50% 阻害する濃度 (IC_{50}) で表した。

結果を表 2 に示す。

表 2

P D G F 受容体リン酸化阻害 $IC_{50}(\mu M)$	
化合物 1	0.29
化合物 3	0.89
化合物 5	0.20
化合物 3 1	0.38
化合物 4 1	0.19

化合物 2 2、5 0、5 2、6 3 および 6 6 については、試験結果は、10 μM における PDGF 受容体のリン酸化を阻害する割合 (%) で表し、結果を表 3 に示す。

表 3

P D G F 受容体 リン酸化阻害 (%)	
化合物 2 2	66
化合物 5 1	82
化合物 5 3	87
化合物 6 4	82
化合物 6 7	95

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが好ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが好ましく、経口、または例えば腸内、口腔内、皮下、筋肉内、静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤等がある。

経口投与に適当な、例えば乳剤あるいはシロップ剤のような液体調製物は、水、ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロビルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性製剤からなる。例えば注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

局所製剤は、活性化合物を、1種もしくはそれ以上の媒質、例えば鉱油、石油、多価アルコール等または局所医薬製剤に使用される他の基剤中に溶解または懸濁させて調製する。

腸内投与のための製剤は、通常の担体、例えばカカオ脂、水素化脂肪、水素化脂肪カルボン酸等を用いて調製し、座剤として提供される。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示したグリコール類、油類、フーレーバー類、防腐剤（抗酸化剤を含む）、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩の有効用量および投与回数は、投与形態、患者の年令、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、投与量は、1日当たり 0.01~1000 mg/人、好ましくは 5~500 mg/人であり、投与回数は、1日1回または分割して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、哺乳類におけるキナーゼ依存性疾患の制御のためのキナーゼ阻害剤、特にチロシン・キナーゼに関連するものとしての治療用途に直ちに適用可能である。特に好適なのは、10 nM~10 μM の範囲内の IC₅₀ 値をもつような化合物である。3つのタイプのプロテイン・キナーゼ（チロシンをリン酸化するキナーゼ、チロシンとスレオニンをリン酸化するキナーゼ、スレオニンをリン酸化するキナーゼ）の中の1つを特異的に阻害する能力を有する本発明中の特定の化合物を選択できる。チロシン・キナーゼ依存性疾患は、異常なチロシン・キナーゼ酵素活性により開始/維持される過増殖性失調を含む。例えば乾癬、肺線維症、糸球体腎炎、癌、アテローム性硬化症および抗血管形成（例えば、腫瘍成長、糖尿病性網膜症）を含む。特定の疾患に対する他のクラスのキナーゼの関係についてあまり知られていないが、選択的なチロシン・キナーゼ阻害性化合物は、有用な治療効果を有すると考えられる。また、他のクラスのキナーゼについても同じであると理解されている。チロシン・キナーゼ阻害剤である、クエルセチン

(quercetin)、ゲニステイン (genistein) およびスタウロスボリン (staurosporin) は、チロシン・キナーゼに加えて多くの他のプロテイン・キナーゼを阻害し、それらに対する特異性の欠如の結果、細胞毒性が高い。それ故、細胞毒性を計測する通常の試験を用いることにより、選択性の欠如により好ましくない副作用を引き起こしがちなチロシン・キナーゼ阻害剤（もしくは他のクラスのキナーゼのインヒビター）を同定することができる。

以下に、本発明の実施例、参考例および製剤例をあげるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

発明を実施するための最良の形態

実施例 1 N - (4 - フェノキシフェニル) - 4 - (6 - ブリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 1)

参考例 1 で得られる 4 - [N - (4 - フェノキシフェニル) カルバモイル] - 1 - ピペラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル(4.57g, 11.51mmol)の塩化メチレン(50mL)溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸(60mL)を加え、同温度で 2. 5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をジメチルホルムアミド(24mL)とトリエチルアミン(8mL)の混合溶媒に溶解させ、6 - クロロブリン(2.58g, 16.69mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(3.41g, 8.22mmol)を無色結晶として得た。

収率: 71%

融点: 250-251°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 13.20(1H, br), 8.65(1H, brs), 8.25(1H, s), 8.17(1H, s), 7.49(2H, d, J=8.9Hz), 7.39-7.33(2H, m), 7.08(1H, m), 6.96-6.93(4H, m), 4.27(4H, m), 3.60-3.58(4H, m).

FAB-Mass: 416((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1637, 1579, 1535, 1506, 1489, 1423, 1227, 1022, 996, 937, 851, 748, 644.

実施例 2 N - (4 - ニトロフェニル) - 4 - (6 - ブリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 2)

特開平1-104074に記載されている4-(6-ブリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル(500mg, 1.64mmol)の塩化メチレン(10mL)溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸(10mL)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトルエンで共沸した後、ジメチルホルムアミド(10mL)とトリエチルアミン(1.21mL, 8.68mmol)の混合溶媒に溶解させ、4-ニトロフェニルイソシアネート(290mg, 1.77mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(410mg, 1.11mmol)を無色結晶として得た。

収率: 68%

融点: 270-275°C (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 13.09(1H, br), 9.34(1H, brs), 8.26(1H, s), 8.18(1H, s), 8.17(2H, d, J=9.2Hz), 7.76(2H, d, J=9.2Hz), 4.29(4H, m), 3.65-3.63(4H, m).

FAB-Mass: 369((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1668, 1581, 1541, 1500, 1417, 1329, 1296, 1240, 1174, 1111, 990, 939, 847.

実施例3 N-ベンジル-4-(6-ブリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物3)

4-ニトロフェニルイソシアネートのかわりにベンジルイソチオシアネートを用いる以外は、実施例2と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 70%

融点: 255-260°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 13.09(1H, br), 8.33(1H, brt, J=5.3Hz), 8.25(1H, s), 8.17(1H, s), 7.32-7.20(5H, m), 4.84(2H, d, J=5.3Hz), 4.27(4H, m), 4.03-3.99(4H, m).

FAB-Mass: 354((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1585, 1527, 1321, 1259, 1207.

実施例4 4-(6-ブリニル)-N-(3-ピリジルメチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩 (化合物4)

4-ニトロフェニルイソシアネートのかわりに3-ピリジルメチルイソチオシ

アネートを用い、実施例 2 と同様にして標記化合物のフリーアイドを得た。このフリーアイド(443mg, 1.25mmol)の酢酸エチル(20mL)懸濁液に、氷冷下で 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液(6.25mL, 25mmol)を加え、同温度で 15 分間攪拌した。反応液を濾過して得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、乾燥させることにより、標記化合物(471mg, 1.21mmol)を得た。

収率: 73%

融点 (塩酸塩) : 178-185°C

¹H-NMR(フリーアイド, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.06(1H, br), 8.55(1H, d, J=2.3Hz), 8.45(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz), 8.38(1H, brt, J=5.3Hz), 8.26(1H, s), 8.17(1H, s), 7.74(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.3Hz, 1.7Hz), 7.34(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz), 4.85(2H, d, J=5.3Hz), 4.29(4H, m), 4.04-4.00(4H, m).

FAB-Mass: 355((M+1)⁺)

IR(塩酸塩, KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1633, 1539, 1410, 1257, 1007, 930.

以下の実施例 5 から 7 においては、4-(6-ブリニル)-1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルのかわりに参考例 2 で得られる 4-(2-アミノ-6-ブリニル)-1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-ニトロフェニルイソシアネートのかわりに対応するイソシアネートまたはイソチオシアネートを用いる以外は、実施例 2 と同様の方法により、標記化合物を得た。

実施例 5 4-(2-アミノ-6-ブリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ビペラジンカルボキサミド (化合物 5)

収率: 95%

融点: 244-258°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 12.23(1H, br), 8.63(1H, brs), 7.72(1H, s), 7.48(2H, d, J=9.2Hz), 7.39-7.33(2H, m), 7.08(1H, m), 6.98-6.93(4H, m), 5.80(2H, brs), 4.22-4.13(4H, m), 3.59-3.54(4H, m).

FAB-Mass: 431((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1641, 1601, 1568, 1508, 1489, 1414, 1230, 997, 933, 835, 785, 743, 690, 635.

実施例 6 4 - (2-アミノ-6-ブリニル) - N - (4-ニトロフェニル) - 1-ビペラジンカルボキサミド (化合物 6)

収率: 28%

融点: 208-214°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.31(1H, brs), 8.17(2H, d, J=9.2Hz), 7.74(2H, d, J=9.2Hz), 7.73(1H, s), 5.80(2H, brs), 4.20-4.19(4H, m), 3.60-3.58(4H, m).

FAB-Mass: 384((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1662, 1610, 1572, 1489, 1329, 1301, 1244, 1113, 997, 752.

実施例 7 4 - (2-アミノ-6-ブリニル) - N - ベンジル - 1-ビペラジンチオカルボキサミド (化合物 7)

収率: 37%

融点: 242-245°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 12.23(1H, brs), 8.31(1H, brt, J=5.3Hz), 7.71(1H, s), 7.32-7.20(5H, m), 5.81(2H, brs), 4.84(2H, d, J=5.3Hz), 4.17(4H, m), 3.96(4H, m).

FAB-Mass: 369((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1614, 1578, 1527, 1491, 1450, 1398, 1304, 1248, 1192, 1000, 944.

実施例 8 4 - (2-アミノ-6-ブリニル) - N - (3-ピリジルメチル) - 1-ビペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩 (化合物 8)

4 - (6-ブリニル) - 1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルのかわりに参考例 2 で得られる 4 - (2-アミノ-6-ブリニル) - 1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用いる以外は、実施例 4 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 39%

融点 (塩酸塩): 180-185°C (分解)

¹H-NMR(フリーアイド, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.22(1H, br), 8.53(1H, d, J=1.7Hz), 8.44(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz), 8.34(1H, brt, J=5.0Hz), 7.72(1H, m), 7.71(1H, s), 7.34(1H, dd, J=7.6Hz, 4.6Hz), 5.80(2H, brs), 4.83(2H, d, J=5.0Hz), 4.21-4.14(4H, m), 3.97-3.93(4H, m).

FAB-Mass: 370((M+1)⁺)

IR(塩酸塩, KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1653, 1618, 1541, 1527, 1524, 1000.

実施例 9 4-(9-メチル-6-ブリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ビペラジンカルボキサミド(化合物9)

4-(6-ブリニル)-1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルのかわりに、特開平1-104074に記載されている4-(9-メチル-6-ブリニル)-1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-ニトロフェニルイソシアネートのかわりに4-フェノキシフェニルイソシアネートを用いる以外は、実施例2と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 91%

融点: 168-169°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.39(1H, s), 7.73(1H, s), 7.36-7.27(4H, m), 7.05(1H, m), 6.98-6.95(4H, m), 6.59(1H, brs), 4.38(4H, m), 3.82(3H, s), 3.68-3.64(4H, m).

FAB-Mass: 430((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1587, 1537, 1506, 1489, 1425, 1252, 1227, 1001, 851, 748, 642.

実施例 10 (d1)-4-[9-(2-テトラヒドロピラニル)-6-ブリニル]-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ビペラジンカルボキサミド(化合物10)

6-クロロプリンのかわりに市販の(d1)-6-クロロ-9-(2-テトラヒドロピラニル)プリンを用いる以外は、実施例1と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 74%

融点: 227-228°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.38(1H, s), 7.98(1H, s), 7.35-7.24(4H, m), 7.12-6.90(5H, m), 6.48(1H, brs), 5.74(1H, dd, J=9.9Hz, 2.5Hz), 4.39(4H, m), 4.17(1H, m), 3.83-3.61(5H, m), 2.12-1.95(2H, m), 1.81-1.67(4H, m).

FAB-Mass: 500((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1630, 1587, 1533, 1508, 1473, 1425, 1248, 1221, 995.

実施例 1 1 N - (3-ピリジルメチル) - 4 - {9 - [N - (3-ピリジルメチル) チオカルバモイル] - 6-ブリニル} - 1-ビペラジンチオカルボキサミド(化合物 1 1)

参考例 3 で得られる 6 - (1-ビペラジニル) ブリン(335mg, 1.64mmol) のジメチルホルムアミド(10mL) 溶液に、トリエチルアミン(0.92mL, 6.60mmol) および 3-ピコリルイソチオシアネート・臭化水素酸塩(916mg, 3.96mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(204mg, 0.40mmol)を得た。

収率: 25%

融点: 143-144°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 11.93(1H, brt, J=5.6Hz), 8.93(1H, d, J=5.6Hz), 8.69(1H, d, J=2.3Hz), 8.57(1H, m), 8.54-8.45(2H, m), 8.28(1H, s), 7.81-7.76(2H, m), 7.35-7.25(2H, m), 6.44(1H, brt, J=5.3Hz), 5.07(2H, d, J=5.6Hz), 4.95(2H, d, J=5.3Hz), 4.57-4.15(4H, br), 4.10-4.07(4H, m).

FAB-Mass: 505((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1728, 1601, 1560, 1477, 1425, 1379, 1325, 1254, 789, 712.

実施例 1 2 4 - (5-カルバモイル-1, 3-ジメチル-4 - 1 H-ピラゾロ[3, 4 - b] ピリジル) - N - (4 - フェノキシフェニル) - 1-ビペラジンカルボキサミド(化合物 1 2)

4 - (6-ブリニル) - 1-ビペラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステルのかわりに参考例 4 で得られる 4 - (5-カルバモイル-1, 3-ジメチル-4 - 1 H-ピラゾロ[3, 4 - b] ピリジル) - 1-ビペラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステルを用い、4-ニトロフェニルイソチオシアネートのかわりに 4-フェノキシフェニルイソチオシアネートを用いる以外は、実施例 2 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 定量的

融点: 248-250°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.69(1H, s), 8.26(1H, s), 7.99(1H, brs), 7.58(1H, brs),

7.49(2H, d, J=8.9Hz), 7.36(2H, m), 7.08(1H, m), 6.96-6.93(4H, m), 3.92(3H, s), 3.66(4H, m), 3.30(4H, m), 2.64(3H, s).

FAB-Mass: 486((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1649, 1583, 1558, 1508, 1489, 1417, 1381, 1248, 1228.

実施例 1 3 4-(1-メチル-4-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 1 3)

参考例 5 で得られる 1-メチル-4-(1-ピペラジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(482mg, 2.21mmol)のジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、4-フェノキシフェニルイソシアネート(0.47mL, 2.23mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(770mg, 1.79mmol)を無色結晶として得た。

収率: 81%

融点: 155-156°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.39(1H, s), 7.93(1H, s), 7.35-7.25(4H, m), 7.06(1H, m), 6.97-6.93(4H, m), 6.75(1H, brs), 4.12-4.08(4H, m), 4.03(3H, s), 3.79-3.75(4H, m).

FAB-Mass: 430((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1664, 1578, 1506, 1489, 1416, 1342, 1292, 1230, 993, 924, 750.

以下の実施例 1 4 から 1 5 においては、4-フェノキシフェニルイソシアネートのかわりに対応するイソチオシアネートを用いる以外は、実施例 1 3 と同様の方法により、標記化合物を得た。

実施例 1 4 N-ベンジル-4-(1-メチル-4-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 1 5)

収率: 78%

融点: 175-176°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.36(1H, s), 7.91(1H, s), 7.35-7.29(5H, m), 5.86(1H, brt, J=5.0Hz), 4.88(2H, d, J=5.0Hz), 4.17(8H, m), 4.01(3H, s).

FAB-Mass: 368((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1581, 1558, 1541, 1525, 1408, 1383, 1336.

実施例 15 4 - (1 - メチル - 4 - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジニル) - N - (3 - ピリジルメチル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 14)

収率: 92%

融点: 210-211°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.39(2H, m), 8.33(1H, s), 7.91(1H, s), 7.77(1H, d, J=7.9Hz), 7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.14(1H, brt, J=5.3Hz), 4.91(2H, d, J=5.3Hz), 4.18-4.16(8H, m), 3.99(3H, s).

FAB-Mass: 369((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1560, 1446, 1417, 1363, 1333, 1275, 1184, 989, 787.

実施例 16 N - (4 - フェノキシフェニル) - 4 - (1 - フェニル - 4 - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 16)

1 - メチル - 4 - (1 - ピペラジニル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジンのかわりに参考例 6 で得られる 1 - フェニル - 4 - (1 - ピペラジニル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジンを用いる以外は、実施例 13 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 91%

FAB-Mass: 492((M+1)⁺)

実施例 17 4 - (1 - フェニル - 4 - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジニル) - N - (3 - ピリジルメチル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド・2 塩酸塩 (化合物 17)

1 - メチル - 4 - (1 - ピペラジニル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジンのかわりに参考例 6 で得られる 1 - フェニル - 4 - (1 - ピペラジニル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジンを用い、4 - フェノキシフェニルイソシアネートのかわりに 3 - ピリジルメチルイソチオシアネートを用いる以外は、実施例 13 と同様の方法により、標記化合物のフリ一体を得た。次いで、実施例 4

と同様の方法で塩酸塩化することにより、標記化合物を得た。

収率: 56%

融点（塩酸塩）: 160-163°C

¹H-NMR(フリービー, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.58-8.56(2H, m), 8.45-8.42(2H, m), 8.32(1H, s), 8.20(2H, d, J=7.6Hz), 7.74(1H, m), 7.59-7.53(2H, m), 7.39-7.32(2H, m), 4.84(2H, d, J=5.0Hz), 4.13(8H, m).

FAB-Mass: 431((M+1)⁺)

IR(塩酸塩, KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1645, 1593, 1537, 1500, 1410, 1221, 974, 770, 681.

以下の実施例 1 8 から 1 9 においては、1-メチル-4-(1-ビペラジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンのかわりに参考例 7 で得られる 4-(1-ビペラジニル)-5,6-テトラメチレンチエノ[2,3-d]ピリミジンを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネートのかわりに対応するイソシアネートまたはイソチオシアネートを用いる以外は、実施例 1 3 と同様の方法により、標記化合物を得た。

実施例 1 8 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(5,6-テトラメチレン-4-チエノ[2,3-d]ピリミジニル)-1-ビペラジンカルボキサミド（化合物 1 8）

収率: 94%

融点: 183-184°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.55(1H, s), 7.35-7.26(4H, m), 7.07(1H, m), 6.99-6.96(4H, m), 6.50(1H, brs), 3.70-3.67(4H, m), 3.49-3.45(4H, m), 2.96-2.88(4H, m), 2.00-1.92(2H, m), 1.89-1.81(2H, m).

FAB-Mass: 486((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1643, 1531, 1506, 1489, 1416, 1225, 991.

実施例 1 9 N-(4-クロロベンジル)-4-(5,6-テトラメチレン-4-チエノ[2,3-d]ピリミジニル)-1-ビペラジンチオカルボキサミド（化合物 1 9）

収率: 定量的

融点: 185-186°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.42(1H, s), 7.23(4H, s), 6.72(1H, brt, J=5.0Hz), 4.86(2H, d, J=5.0Hz), 4.10-4.02(4H, m), 3.49-3.45(4H, m), 2.90-2.85(4H, m), 1.93-1.92(2H, m), 1.81-1.80(2H, m).

FAB-Mass: 458((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1531, 1498, 1435, 1381, 1325, 1269, 1250, 1206, 984, 972.

以下の実施例 20 から 21 においては、4-(6-ブリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルのかわりに参考例 8 で得られる 4-(4-ビリド[2,3-d]ピリミジニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-ニトロフェニルイソシアネートのかわりに 対応するイソシアネートまたはイソチオシアネートを用いる以外は、実施例 2 と同様の方法により、標記化合物を得た。

実施例 20 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(4-ビリド[2,3-d]ピリミジニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 20)

収率: 76%

融点: 104-106°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.06(1H, dd, J=4.3Hz, 1.3Hz), 8.86(1H, s), 8.26(1H, dd, J=8.3Hz, 1.3Hz), 7.42(1H, dd, J=8.3Hz, 4.3Hz), 7.37-7.13(4H, m), 7.09-6.92(6H, m), 3.96-3.92(4H, m), 3.80-3.76(4H, m).

FAB-Mass: 427((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν(cm⁻¹): 1664, 1595, 1570, 1541, 1508, 1491, 1414, 1329, 1228, 993, 792, 756.

実施例 21 N-ベンジル-4-(4-ビリド[2,3-d]ピリミジニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 21)

収率: 59%

融点: 169-170°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.03(1H, dd, J=4.3Hz, 1.7Hz), 8.80(1H, s), 8.27(1H, dd, J=8.2Hz, 1.7Hz), 7.42-7.29(6H, m), 6.04(1H, brt, J=5.0Hz), 4.90(2H, d, J=5.0Hz), 4.18-4.14(4H, m), 4.08-4.06(4H, m).

FAB-Mass: 365((M+1)⁺)

IR(KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1568, 1541, 1498, 1444, 1338, 1273.

実施例 2 2 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(6-フルオロ-4-ピリド[3,4-d]ピリミジニル)-1-ビペラジンカルボキサミド(化合物22)
4-(6-ブリニル)-1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルのかわりに参考例9で得られる4-(6-フルオロ-4-ピリド[3,4-d]ピリミジニル)-1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-ニトロフェニルイソシアネートのかわり4-フェノキシフェニルイソシアネートを用いる以外は、実施例2と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 86%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.05(1H, s), 8.78(1H, s), 7.35-7.27(5H, m), 7.07(1H, m), 7.01-6.96(4H, m), 6.51(1H, brs), 3.99-3.95(4H, m), 3.79-3.75(4H, m).

FAB-Mass: 445((M+1)⁺)

実施例 2 3 N-(4-フェノキシフェニル)-4-[3-アミノ-1-(2,6-ナフチリジニル)]-1-ビペラジンカルボキサミド(化合物23)

6-クロロプリンのかわりに市販の3-アミノ-1-プロモ-2,6-ナフチリジンを用いる以外は、実施例1と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 8%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.95(1H, s), 8.27(1H, d, J=5.9Hz), 7.58(1H, d, J=5.9Hz), 7.36-7.29(4H, m), 7.07(1H, m), 7.01-6.97(4H, m), 6.40(1H, s), 6.39(1H, brs), 4.43(2H, br), 3.76-3.72(4H, m), 3.54-3.49(4H, m).

FAB-Mass: 441((M+1)⁺)

以下の実施例24から27においては、4-ニトロフェニルイソシアネートのかわりに対応するイソシアネートまたはイソチオシアネートを用いる以外は、実施例2と同様の方法により、標記化合物を得た。

実施例 2 4 N-(4-シアノフェニル)-4-(6-ブリニル)-1-ビペラジンカルボキサミド(化合物24)

収率: 64%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.11(1H, brs), 8.25(1H, s), 8.16(1H, s), 7.69(4H, s), 4.28(4H, br), 3.63(4H, m).

FAB-Mass: 349((M+1)⁺)

実施例 25 N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 4 - (6 - プリニル) - 1
- ピペラジンカルボキサミド (化合物 25)

収率: 66%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.44(1H, brs), 8.25(1H, s), 8.16(1H, s), 7.33(2H, d,
J=8.9Hz), 6.81(2H, d, J=8.9Hz), 4.50(1H, m), 4.26(4H, m), 3.58(4H, m), 1.24(6H, d,
J=5.9Hz).

FAB-Mass: 382((M+1)⁺)

実施例 26 N - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) - 4 - (6 - プリニ
ル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 26)

収率: 96%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.24(1H, s), 8.24(1H, brt, J=5.3Hz), 8.15(1H, s), 6.91(1H,
s), 6.86-6.77(2H, m), 5.97(2H, s), 4.72(2H, d, J=5.3Hz), 4.26(4H, m), 3.99(4H, m).

FAB-Mass: 398((M+1)⁺)

実施例 27 N - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (6 - プリニル) - 1 - ピペ
ラジンチオカルボキサミド (化合物 27)

収率: 55%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 13.06(1H, br), 8.25(1H, s), 8.25(1H, br), 8.16(1H, s),
7.26(2H, d, J=8.3Hz), 6.88(2H, d, J=8.3Hz), 4.76(2H, d, J=5.3Hz), 4.26(4H, br), 3.99(4H,
br), 3.73(3H, s).

FAB-Mass: 384((M+1)⁺)

実施例 28 N - ベンジル - N' - シアノ - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キ
ナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミジン (化合物 28)

ピペロニルアミンのかわりにベンジルアミンを用いる以外は、後述する実施例
4 1 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 64%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.39-7.19(6H, m), 7.04(1H, s), 5.76(1H, brt,
J=5.6Hz), 4.59(2H, d, J=5.6Hz), 4.02(3H, s), 3.97(3H, s), 3.79-3.69(8H, m).

FAB-Mass: 432($M^+ + 1$)

実施例 29 N-(2-クロロベンジル)-N'-シアノ-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミジン(化合物 29)

後述する実施例 6 5 で得られる化合物 6 5 (0.60g, 1.61mmol)のエタノール(10mL)溶液に、2-クロロベンジルアミン(0.97mL, 8.04mmol)を加え、10時間加熱還流した。さらに2-クロロベンジルアミン(0.97mL, 8.04mmol)を加え、6.5時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.85g, 1.83mmol)を得た。

収率: 定量的

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.47-7.15(5H, m), 7.04(1H, s), 5.78(1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 4.68(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.77-3.70(8H, m).

FAB-Mass: 468(($M+3$) $^+$), 466(($M+1$) $^+$)

実施例 30 N-(3-クロロベンジル)-N'-シアノ-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミジン(化合物 30)

後述する実施例 6 7 で得られる化合物 6 7 (0.50g, 1.20mmol)のイソプロパノール(10mL)溶液に3-クロロベンジルアミン(0.44mL, 3.60mmol)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.66g, 1.42mmol)を得た。

収率: 定量的

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 8.56(1H, s), 7.93(1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 7.39-7.28(4H, m), 7.24(1H, s), 7.19(1H, s), 4.52(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.74(8H, m).

FAB-Mass: 468(($M+3$) $^+$), 466(($M+1$) $^+$)

実施例 31 N-(4-クロロベンジル)-N'-シアノ-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミジン(化合物 31)

後述する実施例 6 7 で得られる化合物 6 7 (438mg, 1.05mmol)のエタノール(10mL)溶液に、4-クロロベンジルアミン(0.64mL, 5.26mmol)を加え、7.5時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.58g, 1.25mmol)を得た。

収率: 定量的

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.35-7.18(5H, m), 7.05(1H, s), 5.49(1H, brt, J=5.6Hz), 4.57(2H, d, J=5.6Hz), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.78-3.71(8H, m).

FAB-Mass: 468((M+3)⁺), 466((M+1)⁺)

実施例 3 2 N' -シアノ-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フルオロベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミジン(化合物32)

3-クロロベンジルアミンのかわりに4-フルオロベンジルアミンを用いる以外は、実施例30と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 80%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.56(1H, s), 7.93(1H, brs), 7.40-7.34(2H, m), 7.24(1H, s), 7.22-7.14(3H, m), 4.50(2H, br), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.72(8H, m).

FAB-Mass: 450((M+1)⁺)

実施例 3 3 N-(4-プロモベンジル)-N' -シアノ-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミジン(化合物33)

3-クロロベンジルアミンのかわりに4-プロモベンジルアミン・塩酸塩を用い、トリエチルアミンを用いて系内でフリー化させて反応させること以外は、実施例30と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 68%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.56(1H, s), 7.95(1H, brt, J=5.3Hz), 7.55(2H, d, J=8.3Hz), 7.29(2H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, s), 7.19(1H, s), 4.49(2H, d, J=5.3Hz), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 512((M+3)⁺), 510((M+1)⁺)

以下の実施例34から37においては、3-クロロベンジルアミンのかわりに対応するアミンを用いる以外は、実施例30と同様の方法により、標記化合物を得た。

実施例 3 4 N' -シアノ-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メチルベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミジン(化合物34)

収率: 81%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.56(1H, s), 7.90(1H, brs), 7.23-7.14(6H, m), 4.49(2H, s), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.72(8H, br), 2.29(3H, s).

FAB-Mass: 446((M+1)⁺)

実施例 3 5 N' -シアノ - 4 - (6, 7-ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - イソプロピルベンジル) - 1 - ピペラジンカルボキサミジン (化合物 3 5)

収率: 69%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.26(4H, s), 7.26(1H, s), 7.05(1H, s), 5.10(1H, brt, J=5.3Hz), 4.58(2H, d, J=5.3Hz), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.79-3.70(8H, m), 2.91(1H, m), 1.24(6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 474((M+1)⁺)

実施例 3 6 N' -シアノ - 4 - (6, 7-ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - ピペラジンカルボキサミジン (化合物 3 6)

収率: 91%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.25(2H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, s), 7.04(1H, s), 6.85(2H, d, J=8.6Hz), 5.94(1H, brt, J=5.6Hz), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 4.01(3H, s), 3.97(3H, s), 3.76(3H, s), 3.72(8H, m).

FAB-Mass: 462((M+1)⁺)

実施例 3 7 N' -シアノ - 4 - (6, 7-ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - メチルチオベンジル) - 1 - ピペラジンカルボキサミジン (化合物 3 7)

収率: 87%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.56(1H, s), 7.91(1H, brs), 7.26-7.24(5H, m), 7.19(1H, s), 4.48(2H, s), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.72(8H, br), 2.46(3H, s).

FAB-Mass: 478((M+1)⁺)

実施例 3 8 N' -シアノ - 4 - (6, 7-ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) -

N - (4 - メシルベンジル) - 1 - ピペラジンカルボキサミジン (化合物 3 8)

3 - クロロベンジルアミンのかわりに 4 - メシルベンジルアミン・塩酸塩を用い、トリエチルアミンを用いて系内でフリー化させて反応させること以外は、実施例 3 0 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 67%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57(1H, s), 8.04(1H, brt, J=5.3Hz), 7.91(2H, d, J=8.6Hz), 7.58(2H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, s), 7.20(1H, s), 4.61(2H, d, J=5.3Hz), 3.94(3H, s), 3.93(3H, s), 3.76(8H, m), 3.21(3H, s).

FAB-Mass: 510((M+1)⁺)

実施例 3 9 N - (1 - プチル) - N' - シアノ - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミジン (化合物 3 9)

3 - クロロベンジルアミンのかわりに 1 - プチルアミンを用いる以外は、実施例 3 0 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 91%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.28(1H, s), 7.07(1H, s), 5.21(1H, brt, J=5.6Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.79-3.70(8H, m), 3.45(2H, dt, J=7.3Hz, 5.6Hz), 1.61(2H, tt, J=7.3Hz, 7.3Hz), 1.40(2H, tq, J=7.6Hz, 7.3Hz), 0.95(3H, t, J=7.6Hz).

FAB-Mass: 398((M+1)⁺)

実施例 4 0 N' - シアノ - N - シクロヘキシリ - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミジン (化合物 4 0)

3 - クロロベンジルアミンのかわりに シクロヘキシリアミンを用いる以外は、実施例 3 0 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 75%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.26(1H, s), 7.07(1H, s), 4.90(1H, d, J=8.3Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.80-3.70(9H, m), 2.04-1.17(10H, m).

FAB-Mass: 424((M+1)⁺)

実施例 4 1 N' - シアノ - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) - 1 - ピペラジンカルボキサミジン

(化合物41)

後述する実施例65で得られる化合物65(1.63g, 4.38mmol)のジメチルホルムアミド(20mL)溶液に、ビペロニルアミン(2.98mL, 23.9mmol)を加え、80°Cで13時間加熱攪拌した。さらにビペロニルアミン(2.98mL, 23.9mmol)を加え、同温度で3.5時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.53g, 1.12mmol)を得た。

収率: 25%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.25(1H, s), 7.06(1H, s), 6.82-6.72(3H, m), 5.96(2H, s), 5.26(1H, brt, J=5.0Hz), 4.51(2H, d, J=5.0Hz), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.78-3.70(8H, m).

FAB-Mass: 476(M⁺ +1)

実施例42 N' -シアノ-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチル]-1-ビペラジンカルボキサミジン(化合物42)

3-クロロベンジルアミンのかわりに2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチルアミン・塩酸塩を用い、トリエチルアミンを用いて系内でフリー化させて反応させること以外は、実施例30と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 68%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.56(1H, s), 7.41(1H, br), 7.24(1H, s), 7.18(1H, s), 6.85(1H, s), 6.84(1H, d, J=7.9Hz), 6.70(1H, d, J=7.9Hz), 5.97(2H, s), 3.94(3H, s), 3.93(3H, s), 3.66-3.64(8H, m), 3.54(2H, m), 2.77(2H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 490((M+1)⁺)

以下の実施例43から49においては、3-クロロベンジルアミンのかわりに対応するアミンを用いる以外は、実施例30と同様の方法により、標記化合物を得た。

実施例43 N' -シアノ-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-ピリジルメチル)-1-ビペラジンカルボキサミジン(化合物43)

収率: 86%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 8.54(1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz), 7.73(1H, ddd, J=7.9Hz, 7.6Hz, 1.7Hz), 7.35-7.24(3H, m), 7.10(1H, s), 7.06(1H, brt, J=4.3Hz), 4.85(2H, d, J=4.3Hz), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.83(8H, m).

FAB-Mass: 433((M+1)⁺)

実施例 4 4 N' -シアノ -4 - (6 , 7 -ジメトキシ -4 -キナゾリニル) - N - (3 -ピリジルメチル) - 1 -ピペラジンカルボキサミジン (化合物 4 4)

収率: 75%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.61(1H, s), 8.52(1H, d, J=2.0Hz), 8.43(1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz), 7.70(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.26-7.22(3H, m), 7.21(1H, s), 7.05(1H, s), 4.58(2H, d, J=5.6Hz), 4.00(3H, s), 3.96(3H, s), 3.75(8H, m).

FAB-Mass: 433((M+1)⁺)

実施例 4 5 N' -シアノ -4 - (6 , 7 -ジメトキシ -4 -キナゾリニル) - N - (4 -ピリジルメチル) - 1 -ピペラジンカルボキサミジン (化合物 4 5)

収率: 定量的

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57(1H, s), 8.53(2H, d, J=5.9Hz), 7.98(1H, brt, J=4.6Hz), 7.31(2H, d, J=5.9Hz), 7.24(1H, s), 7.20(1H, s), 4.54(2H, d, J=4.6Hz), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 433((M+1)⁺)

実施例 4 6 N' -シアノ -4 - (6 , 7 -ジメトキシ -4 -キナゾリニル) - N - [2 - (3 -ピリジル) エチル] - 1 -ピペラジンカルボキサミジン (化合物 4 6)

収率: 81%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 8.47-8.45(2H, m), 7.62(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.27(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.24(1H, s), 7.05(1H, s), 5.84(1H, brt, J=5.6Hz), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.78-3.65(10H, m), 2.98(2H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 447((M+1)⁺)

実施例 4 7 N' -シアノ -4 - (6 , 7 -ジメトキシ -4 -キナゾリニル) -

N-[2-(4-ピリジル)エチル]-1-ピペラジンカルボキサミジン(化合物47)

収率: 64%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.60(1H, s), 8.44(2H, d, J=4.3Hz), 7.22(1H, s), 7.18(2H, d, J=4.3Hz), 7.04(1H, s), 6.61(1H, br), 4.01(3H, s), 3.97(3H, s), 3.74-3.67(10H, m), 2.96(2H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 447((M+1)⁺)

実施例48 N'-シアノ-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(5-メチル-2-ピラジニル)-1-ピペラジンカルボキサミジン(化合物48)

収率: 定量的

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 8.54(1H, s), 8.39(1H, s), 7.26(1H, s), 7.08(1H, s), 6.69(1H, br, J=4.0Hz), 4.81(2H, d, J=4.0Hz), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.82(8H, m), 2.58(3H, s).

FAB-Mass: 448((M+1)⁺)

実施例49 N'-シアノ-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-フルフリル-1-ピペラジンカルボキサミジン(化合物49)

収率: 59%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.35(1H, m), 7.24(1H, s), 7.05(1H, s), 6.31-6.12(3H, m), 4.61(2H, d, J=5.6Hz), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.75(8H, m).

FAB-Mass: 422((M+1)⁺)

実施例50 4-{4-[1-(2-クロロベンジルアミノ)-2-ジシアノビニル]-1-ピペラジニル}-6,7-ジメトキシキナゾリン(化合物50)

後述する実施例64で得られる化合物64(0.50g, 1.26mmol)のアセトニトリル(10mL)溶液に、2-クロロベンジルアミン(0.76mL, 6.30mmol)を加え、5.5時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、アセトニトリルで洗浄、乾燥することにより、標記化合物(0.81g, 1.66mmol)を得た。

収率: 定量的

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.82(1H, s), 8.14(1H, brt, J=5.0Hz), 7.54-7.49(2H, m), 7.44(1H, s), 7.41-7.37(3H, m), 4.59(2H, d, J=5.0Hz), 4.26(4H, m), 3.98(3H, s), 3.96(3H, s), 3.78(4H, m).

FAB-Mass: 492((M+3)⁺), 490((M+1)⁺)

以下の実施例5 1から5 7においては、2-クロロベンジルアミンのかわりに対応するアミンを用いる以外は、実施例5 0と同様の方法により、標記化合物を得た。

実施例5 1 4-{4-[1-(3-クロロベンジルアミノ)-2,2-ジシアノビニル]-1-ピペラジニル}-6,7-ジメトキシキナゾリン（化合物5 1）
収率: 45%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.58(1H, s), 8.09(1H, brt, J=5.0Hz), 7.48-7.33(4H, m), 7.24(1H, s), 7.20(1H, s), 4.52(2H, d, J=5.0Hz), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.75-3.70(8H, m).

FAB-Mass: 492((M+3)⁺), 490((M+1)⁺)

実施例5 2 4-{4-[1-(4-クロロベンジルアミノ)-2,2-ジシアノビニル]-1-ピペラジニル}-6,7-ジメトキシキナゾリン（化合物5 2）
収率: 62%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.38(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, s), 7.25(2H, d, J=8.6Hz), 7.04(1H, s), 5.46(1H, brt, J=5.6Hz), 4.44(2H, d, J=5.6Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.82-3.78(4H, m), 3.66-3.64(4H, m).

FAB-Mass: 492((M+3)⁺), 490((M+1)⁺)

実施例5 3 4-{4-[2,2-ジシアノ-1-(4-メトキシベンジルアミノ)ビニル]-1-ピペラジニル}-6,7-ジメトキシキナゾリン（化合物5 3）
収率: 48%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57(1H, s), 8.02(1H, brs), 7.31(2H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, s), 7.19(1H, s), 6.95(2H, d, J=8.6Hz), 4.43(2H, s), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.76-3.68(8H, m), 3.33(3H, s).

FAB-Mass: 486((M+1)⁺)

実施例 5 4 4-{4-[2, 2-ジシアノ-1-(3, 4-メチレンジオキシペンジルアミノ)ビニル]-1-ビペラジニル}-6, 7-ジメトキシキナゾリン(化合物 5 4)

収率: 48%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.57(1H, s), 7.99(1H, brs), 7.24(1H, s), 7.19(1H, s), 6.97(1H, s), 6.93-6.87(2H, m), 6.02(2H, s), 4.40(2H, s), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.72-3.68(8H, m).

FAB-Mass: 500((M+1)⁺)

実施例 5 5 4-{4-[2, 2-ジシアノ-1-(2-ピリジルメチルアミノ)ビニル]-1-ビペラジニル}-6, 7-ジメトキシキナゾリン(化合物 5 5)

収率: 60%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.60(1H, s), 8.57(1H, dd, J=5.0Hz, 2.0Hz), 8.07(1H, brt, J=5.3Hz), 7.83(1H, ddd, J=7.9Hz, 7.6Hz, 2.0Hz), 7.45(1H, d, J=7.9Hz), 7.33(1H, dd, J=7.6Hz, 5.0Hz), 7.25(1H, s), 7.23(1H, s), 4.64(2H, d, J=5.3Hz), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.80-3.78(8H, m).

FAB-Mass: 457((M+1)⁺)

実施例 5 6 4-{4-[2, 2-ジシアノ-1-(3-ピリジルメチルアミノ)ビニル]-1-ビペラジニル}-6, 7-ジメトキシキナゾリン(化合物 5 6)

収率: 77%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.61(1H, s), 8.60(1H, s), 8.53(1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz), 8.10(1H, brt, J=4.9Hz), 7.82(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz), 7.42(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.24(1H, s), 7.22(1H, s), 4.55(2H, d, J=4.9Hz), 3.94(3H, s), 3.93(3H, s), 3.80(4H, m), 3.71(4H, m).

FAB-Mass: 457((M+1)⁺)

実施例 5 7 4-{4-[2, 2-ジシアノ-1-(4-ピリジルメチルアミノ)ビニル]-1-ビペラジニル}-6, 7-ジメトキシキナゾリン(化合物 5 7)

収率: 72%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.67(1H, s), 8.58(2H, d, J=4.6Hz), 8.22(1H, brt, J=5.6Hz), 7.42(2H, d, J=4.6Hz), 7.30(1H, s), 7.28(1H, s), 4.59(2H, d, J=5.6Hz), 4.02-3.95(10H, m), 3.75(4H, m).

FAB-Mass: 457((M+1)⁺)

実施例 5 8 6, 7-ジメトキシ-4-[4-(1-メチルチオ-2-ニトロビニル)-1-ビペラジニル]キナゾリン（化合物 5 8）

南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載されている 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ビペラジニル)キナゾリン（化合物①）(6.00g, 21.9mmol)のエタノール(30mL)溶液に、市販の 1, 1-ビス(メチルチオ)-2-ニトロエチレン(4.27g, 25.8mmol)を加え、50°Cで9時間加熱攪拌した後、2.5時間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(2.65g, 6.78mmol)を得た。

収率: 31%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.61(1H, s), 7.20(1H, s), 7.02(1H, s), 6.64(1H, s), 3.96(3H, s), 3.93(3H, s), 3.74(8H, m), 2.42(3H, s).

FAB-Mass: 392((M+1)⁺)

実施例 5 9 6, 7-ジメトキシ-4-{4-[2-ニトロ-1-(4-ピリジルメチルアミノ)ビニル]-1-ビペラジニル}キナゾリン（化合物 5 9）

実施例 5 8 で得られた化合物 5 8 (730mg, 1.87mmol)のピリジン(10mL)溶液に、4-アミノメチルピリジン(0.57mL, 5.61mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80°Cで5時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(130mg, 0.29mmol)を得た。

収率: 15%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.01(1H, br), 8.57(2H, d, J=5.9Hz), 8.57(1H, s), 7.36(2H, d, J=5.9Hz), 7.24(1H, s), 7.18(1H, s), 6.40(1H, s), 4.56(2H, d, J=5.3Hz), 3.94(3H, s), 3.93(3H, s), 3.76(4H, m), 3.54(4H, m).

FAB-Mass: 452((M+1)⁺)

実施例 6 0 6, 7-ジメトキシ-4-{4-[1-(3, 4-メチレンジオキシ

ベンジルアミノ) - 2 - ニトロビニル] - 1 - ピペラジニル}キナゾリン (化合物 60)

4 - アミノメチルピリジンのかわりに 3, 4 - メチレンジオキシベンジルアミンを用いる以外は、実施例 59 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 8%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.79(1H, br), 8.71(1H, s), 7.29(1H, s), 7.06(1H, s), 6.82-6.73(3H, m), 6.56(1H, s), 5.98(2H, s), 4.46(2H, d, J=5.6Hz), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75-3.71(4H, m), 3.44-3.41(4H, m).

FAB-Mass: 495((M+1)⁺)

実施例 61 N, N' - ジシクロヘキシル - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミジン (化合物 61)

化合物①(500mg, 1.82mmol)のアセトニトリル(10mL)溶液に、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)(376mg, 1.82mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。DCC(376mg, 1.82mmol)を加え、3日間加熱還流した後、反応液にクロロホルム(10mL)を加え、さらに3日間加熱還流した。さらにDCC(376mg, 1.82mmol)を加え、2日間還流した後、溶媒留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、さらに分取薄層クロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(73mg, 0.15mmol)を得た。

収率: 8%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.65(1H, br), 7.28(1H, s), 7.21(1H, s), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.81(4H, br), 3.62(4H, br), 3.32(2H, m), 1.87-1.72(8H, m), 1.62-1.57(2H, m), 1.43-1.07(10H, m).

FAB-Mass: 481((M+1)⁺)

実施例 62 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - トシリ - 1 ピペラジンカルボキシミドチオ酸 メチルエステル (化合物 62)

化合物①(1.00g, 3.65mmol)のイソプロパノール(20mL)溶液に、市販のN - [ビス(メチルチオ)メチレン] - p - トルエンスルホンアミド(1.10g, 3.99mmol)を加え、2日間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、イソプロパノ-

ルで洗浄することにより、標記化合物(1.06g, 2.12mmol)を得た。

収率: 58%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.83(2H, d, J=8.2Hz), 7.27(1H, s), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 7.06(1H, s), 4.03(3H, s), 4.03-4.01(4H, m), 3.99(3H, s), 3.82-3.78(4H, m), 2.43(3H, s), 2.41(3H, s).

FAB-Mass: 502((M+1)⁺)

実施例 6 3 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N'-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-N-トシリ-1-ピペラジンカルボキサミジン
(化合物 6 3)

実施例 6 2 で得られた化合物 6 2 (599mg, 1.20mmol)のピリジン(5mL)溶液に、ピペロニルアミン(0.74mL, 5.94mmol)を加え、アルゴン雰囲気下で 5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水および食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(248mg, 0.41mmol)を得た。

収率: 34%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.66(2H, d, J=8.3Hz), 7.28-7.26(2H, m), 7.21(2H, d, J=8.3Hz), 7.06(1H, s), 6.76-6.60(3H, m), 5.98(2H, s), 4.23(2H, d, J=5.3Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.72-3.71(4H, m), 3.61-3.60(4H, m), 2.40(3H, s).

FAB-Mass: 605((M+1)⁺)

実施例 6 4 4-[4-(2, 2-ジシアノ-1-メチルチオビニル)-1-ピペラジニル]-6, 7-ジメトキシキナゾリン(化合物 6 4)

化合物①(5.00g, 18.2mmol)のアセトニトリル(50mL)溶液に、市販の[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(3.40g, 20.0mmol)を加え、4. 5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、アセトニトリルで洗浄、乾燥することにより、標記化合物(6.17g, 15.6mmol)を得た。

収率: 85%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.71(1H, s), 7.29(1H, s), 7.06(1H, s), 4.06-3.94(4H, m), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.87-3.83(4H, m), 2.65(3H, s).

FAB-Mass: 397((M+1)⁺)

実施例 6 5 N-シアノ-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ビペラジンカルボキシミドチオ酸 メチルエステル (化合物 6 5)

化合物①(5.00g, 18.2mmol)のエタノール(30mL)溶液に、市販の S, S' - ジメチル-N-シアノジチオイミドカルボネート(3.26g, 純度90%, 20.1mmol)を加え、14.5時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、エタノールで洗浄、乾燥することにより、標記化合物(5.69g, 15.3mmol)を得た。

収率: 84%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.28(1H, s), 7.06(1H, s), 4.09-4.05(4H, m), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.78-3.75(4H, m), 2.83(3H, s).

FAB-Mass: 373((M+1)⁺)

実施例 6 6 N-シアノ-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ビペラジンカルボキシミド酸 エチルエステル (化合物 6 6)

実施例 3 1 の反応条件下で、化合物 3 1 と同時に標記化合物(66.7mg, 0.18mmol)を得た。

収率: 17%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.28(1H, s), 7.06(1H, s), 4.50(2H, q, J=7.3Hz), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.95-3.92(4H, m), 3.75-3.71(4H, m), 1.38(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 371((M+1)⁺)

実施例 6 7 N-シアノ-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ビペラジンカルボキシミド酸 フェニルエステル (化合物 6 7)

化合物①(1.00g, 3.65mmol)のイソプロパノール(25mL)溶液に、市販のシアノカルボンイミド酸 フェニルエステル(0.96g, 4.03mmol)を加え、12時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、イソプロパノールで洗浄することにより、標記化合物(0.70g, 1.67mmol)を得た。

収率: 46%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.72(1H, s), 7.46-7.40(2H, m), 7.31-7.25(2H, m), 7.13(2H, d, J=8.6Hz), 7.07(1H, s), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.96(4H, m), 3.79-3.76(4H, m).

FAB-Mass: 419((M+1)⁺)

実施例 6 8 N' -シアノ-N- (3, 4-ジメトキシフェニル) -4- (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) -1-ビペラジンカルボキサミジン (化合物 6 8)

WO 98/14431に記載されているN- (3, 4-ジメトキシフェニル) -4- (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) -1-ビペラジンチオカルボキサミド(499mg, 1.07mmol)のアセトニトリル溶液(15mL)に、DCC(4397mg, 2.13mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(Hünig base)(0.19mL, 1.09mmol)、シアナミド(224mg, 5.32mmol)を加え、アルゴン雰囲気下で2日間加熱還流した。さらにDCC(439mg, 2.13mmol)、Hünig base(0.19mL, 1.09mmol)、シアナミド(224mg, 5.32mmol)を加え2日間加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(167mg, 0.35mmol)を得た。

収率: 33%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.40(1H, brs), 7.26(1H, s), 7.02(1H, s), 6.83(1H, d, J=9.2Hz), 6.68-6.64(2H, m), 4.02(3H, s), 3.97(3H, s), 3.87(3H, s), 3.87(3H, s), 3.64-3.58(8H, m).

FAB-Mass: 478((M+1)⁺)

実施例 6 9 N- (4-フェノキシフェニル) -4- (4-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジニル) -1-ビペラジンカルボキサミド (化合物 6 9)

4- (6-ブリニル) -1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルのかわりに参考例10で得られる4- (4-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジニル) -1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-ニトロフェニルイソシアネートのかわりに4-フェノキシフェニルイソシアネートを用いる以外は、実施例2と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 48%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.43(1H, s), 8.04(1H, s), 7.36-7.29(4H, m), 7.09(1H, m), 7.01-6.97(4H, m), 6.32(1H, brs), 4.20-4.16(4H, m), 3.82-3.80(4H, m).

FAB-Mass: 416((M+1)⁺)

実施例 70 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(6-ヒドロキシ-4-イミダゾ[4, 5-d]ピリミジニル)-1-ビペラジンカルボキサミド(化合物70)

4-(6-ブリニル)-1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルのかわりに参考例11で得られる4-(6-ヒドロキシ-4-イミダゾ[4, 5-d]ピリミジニル)-1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-ニトロフェニルイソシアネートのかわりに4-フェノキシフェニルイソシアネートを用いる以外は、実施例2と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 52%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 11.50(1H, br), 10.85(1H, br), 8.64(1H, brs), 8.13(1H, s), 7.49(2H, d, J=8.9Hz), 7.39-7.33(2H, m), 7.08(1H, m), 6.96-6.93(4H, m), 3.57(8H, m).

FAB-Mass: 432((M+1)⁺)

参考例 1 4-[N-(4-フェノキシフェニル)カルバモイル]-1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

N-tert-ブトキシカルボニルビペラジン(2.50g, 13.4mmol)の塩化メチレン(25mL)溶液に、4-フェノキシフェニルイソシアネート(2.83mL, 13.4 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒留去することにより、標記化合物(5.71g, 14.4mmol)を得た。

収率: 定量的

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.35-7.26(4H, m), 7.07(1H, m), 6.99-6.95(4H, m), 6.35(1H, brs), 3.49(8H, m), 1.48(9H, s).

FAB-Mass: 398((M+1)⁺)

参考例 2 4-(2-アミノ-6-ブリニル)-1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

市販の2-アミノ-6-クロロブリン(3.00g, 17.7mmol)のジメチルホルムアミド(20mL)懸濁液に、トリエチルアミン(12.3mL, 88.2mmol)およびN-tert-ブトキシカルボニルビペラジン(3.62g, 19.4mmol)を加え、室温で4時間攪拌後、60°Cで6時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあけ、これに食塩を加え、析出した結

晶を濾取、水洗、乾燥することにより、標記化合物(2.50g, 7.84mmol)を得た。

収率: 44%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 12.20(1H, br), 7.70(1H, s), 5.77(2H, brs), 4.11(4H, m), 3.43-3.39(4H, m), 1.43(9H, s).

FAB-Mass: 320((M+1)⁺)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1695, 1610, 1568, 1487, 1421, 1261, 1171, 1009.

参考例3 6-(1-ビペラジニル)プリン

ビペラジン(5.57g, 64.7mmol)のイソプロパノール(50mL)溶液に、6-クロロプリン(1.00g, 6.47mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌後、2.5時間加熱還流した。反応液を濃縮し、飽和食塩水を加え、クロロホルム次いでTHFで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去することにより、標記化合物を得た。さらに、抽出後の水層を放置して析出した結晶を濾取することにより、標記化合物(計1.07g, 5.25mmol)を得た。

収率: 81%

参考例4 4-(5-カルバモイル-1,3-ジメチル-4-¹H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジル)-1-ビペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

2-アミノ-6-クロロプリンのかわりに市販の4-クロロ-1,3-ジメチル-¹H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドを用いる以外は、参考例2と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 97%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.45(1H, s), 6.56(1H, br), 6.39(1H, br), 4.01(3H, s), 3.64-3.60(4H, m), 3.33-3.29(4H, m), 2.67(3H, s), 1.48(9H, s).

FAB-Mass: 375((M+1)⁺)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1672, 1576, 1431, 1367, 1255, 1176.

参考例5 1-メチル-4-(1-ビペラジニル)-¹H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 21, 1240-1256 (1956)に記載されている方法に準じて、4-ヒドロキシ-1-メチル-¹H-ビ

ラゾロ[3, 4-d]ビリミジン(1.20g, 8.03mmol)から4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ビリミジンに誘導した。この粗精製物に、ビペラジン(5.55g, 64.4mmol)のイソプロパノール(50mL)溶液を加え、室温で1時間攪拌後、1時間加熱還流した。反応液を濃縮し、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去することにより、標記化合物(1.44g, 6.61mmol)を得た。

収率: 83%

参考例6 1-フェニル-4-(1-ビペラジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ビリミジン

ビペラジン(3.74g, 43.4mmol)のイソプロパノール(10mL)溶液に、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 21, 1240-1256 (1956)に記載されている4-クロロ-1-フェニルピラゾロ[3, 4-d]ビリミジン(1.00g, 4.34mmol)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮し、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去することにより、標記化合物(1.07g, 3.82mmol)を得た。

収率: 88%

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ (ppm): 8.43(1H, s), 8.15-8.11(3H, m), 7.55-7.49(2H, m), 7.34(1H, m), 4.02-3.99(4H, m), 3.07-3.03(4H, m).

FAB-Mass: 281((M+1))

参考例7 4-(1-ビペラジニル)-5, 6-テトラメチレンチエノ[2, 3-d]ビリミジン

4-クロロ-1-フェニルピラゾロ[3, 4-d]ビリミジンのかわりにヘテロサイクルス(Heterocycles), 42, 691-699 (1996)に記載されている4-クロロ-5, 6-テトラメチレンチエノ[2, 3-d]ビリミジンを用いる以外は、参考例6と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 74%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.46(1H, s), 3.35(4H, m), 3.26-3.24(4H, m), 2.85(4H, m), 1.88-1.86(2H, m), 1.75-1.73(2H, m).

FAB-Mass: 275((M+1)⁺)

参考例8 4-(4-ピリド[2, 3-d]ピリミジニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.), 77, 2256-2260 (1955)に記載されている4-メルカプトピリド[2, 3-d]ピリミジン(742mg, 4.55mmol)のジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、炭酸カリウム(755mg, 5.47mmol)およびヨウ化メチル(0.34mL, 5.47mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液にトリエチルアミン(3.17mL, 22.7mmol)およびN-tert-ブトキシカルボニルビペラジン(1.67g, 8.97mmol)を加え、室温で終夜攪拌した後、さらにN-tert-ブトキシカルボニルビペラジン(0.90g, 4.83mmol)を加え、110°Cで3.5時間加熱攪拌した。反応液を放冷し、水を加え、塩化メチレンで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(1.05g, 3.33mmol)を得た。

収率: 73%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.05(1H, dd, J=4.3Hz, 2.0Hz), 8.86(1H, s), 8.26(1H, dd, J=8.2Hz, 2.0Hz), 7.40(1H, dd, J=8.2Hz, 4.3Hz), 3.86-3.82(4H, m), 3.68-3.65(4H, m), 1.50(9H, s).

FAB-Mass: 316((M+1)⁺)

IR(KBr錠剤法) ν(cm⁻¹): 1686, 1560, 1497, 1421, 1365, 1333, 1244, 1163, 1005, 808.

参考例9 4-(6-フルオロ-4-ピリド[3, 4-d]ピリミジニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 39, 1823-1835 (1996)に記載されている方法に準じて、6-フルオロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン(1.48g, 8.96mmol)から4-クロロ-6-フルオロピリド[3, 4-d]ピリミジンに誘導した。この粗精製物の塩化メチレン(25mL)溶液に、トリエチルアミン(3.75mL, 26.9mmol)およびN-tert-ブトキシカルボニルビペラジン(2.00g, 10.7mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロ

ロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(1.73g, 5.20mmol)を得た。

収率: 58%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.03(1H, s), 8.76(1H, s), 7.28(1H, d, J=2.0Hz), 3.87-3.83(4H, m), 3.69-3.65(4H, m), 1.51(9H, s).

FAB-Mass: 334((M+1)⁺)

参考例 10 4 - (4 - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジニル) - 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルエステル

市販の4 - アミノピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン(420.8mg, 3.11mmol)のジブロモメタン(5mL)懸濁液を80°Cに加温し、亜硝酸イソアミル(0.43mL, 3.20mmol)を加え、同温度で3時間加熱攪拌した。さらに亜硝酸イソアミル(0.43mL, 3.20mmol)を加え、3.5時間加熱還流した後、不溶物を滤去した。滤液を濃縮し、残渣をジメチルホルムアミド(5mL)に溶解させ、トリエチルアミン(2.00mL, 14.3mmol)およびN - tert - ブトキシカルボニルビペラジン(1.00g, 5.37mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(20.4mg, 0.07mmol)を得た。

収率: 2%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.43(1H, s), 8.03(1H, s), 4.05-4.02(4H, m), 3.68-3.64(4H, m), 1.51(9H, s).

FAB-Mass: 305((M+1)⁺)

参考例 11 4 - (6 - ヒドロキシ - 4 - イミダゾ [4, 5 - d] ピリミジニル) - 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルエステル

(1) アンモニアを飽和させた塩化メチレン(50mL)溶液に、市販の4, 6 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン(1.00g, 5.44mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジメチルホルムアミド(10mL)に溶解させ、N - tert - ブトキシカルボニルビペラジン(1.15g, 6.17mmol)およびトリエチルアミン(3.59mL,

25.8mmol)を加え、80°Cで4時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾過、水洗、乾燥することにより、4-(6-アミノ-5-ニトロ-4-ピリミジニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル(888mg, 2.74mmol)を得た。

収率: 50%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.47-8.42(2H, br), 7.99(1H, s), 3.45(8H, m), 1.42(9H, s).

FAB-Mass: 325((M+1)⁺)

(2) (1)で得られた化合物(888mg, 2.74mmol)のエタノール(10mL)溶液に、10%パラジウム-炭素(200mg, 50%含水)を加え、水素気流下、室温で2時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、濾過助剤を用いて触媒を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド(10mL)に溶解させ、トリエチルアミン(1.91mL, 13.7mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(888mg, 5.48mmol)を加え、80°Cで4.5時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、標記化合物(161mg, 0.50mmol)を得た。

収率: 18%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 11.49(1H, br), 10.83(1H, br), 8.10(1H, s), 3.50-3.48(4H, m), 3.43-3.42(4H, m), 1.42(9H, s).

FAB-Mass: 321((M+1)⁺)

製剤例 1 錠剤

常法により次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物 5	1 0 0 m g
乳 糖	6 0 m g
馬鈴薯でんぶん	3 0 m g
ポリビニルアルコール	2 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g
タール色素	微量

製剤例 2 散剤

常法により次の組成からなる散剤を作成する。

化合物 1	1 5 0 m g
乳 糖	2 8 0 m g

製剤例 3 シロップ剤

常法により次の組成からなるシロップ剤を作成する。

化合物 4 1	1 0 0 m g
精製白糖	4 0 g
p - ヒドロキシ安息香酸エチル	4 0 m g
p - ヒドロキシ安息香酸プロビル	1 0 m g
ストロベリーフレーバー	0. 1 c c

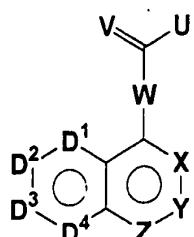
これに水を加えて全量 1 0 0 c c とする。

産業上の利用可能性

本発明によれば、PDGF 受容体のリン酸化を阻害し異常な細胞増殖や遊走を阻害することにより、動脈硬化症、血管再閉塞疾患、癌、糸球体腎炎等の細胞増殖性疾患の予防または治療に対して有用な含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供することができる。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



「式中、Wは、環上の炭素が同一もしくは異なって1～4個のアルキル基で置換されていてもよい1,4-ビペラジンジイルまたは1,4-ホモビペラジンジイルを表し、

Uは、 $N R^1 R^2$ [式中、 R^1 は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表し、 R^2 は、水素原子、置換アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基、 $C Q R^{1A}$ (式中、Qは、酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{1A} は前記の R^1 と同義である) または $S O_2 R^3$ (式中、 R^3 は、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表す)

を表す]、 OR^4 （式中、 R^4 は前記の R^3 と同義である）または SR^5 （式中、 R^5 は前記の R^3 と同義である）を表し、

V は、酸素原子、硫黄原子、 $N-R^6$ [式中、 R^6 は、前記の R^1 と同義を表すか、シアノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、カルバモイル基、 $COOR^{3A}$ （式中、 R^{3A} は前記の R^3 と同義である）、 CQ^AR^{1B} （式中、 Q^A は前記の Q と同義であり、 R^{1B} は前記の R^1 と同義である）または SO_2R^{3B} （式中、 R^{3B} は前記の R^3 と同義である）を表す] または CR^7R^8 [式中、 R^7 および R^8 は、同一または異なる水素原子、シアノ基、ニトロ基、 $COOR^{3C}$ （式中、 R^{3C} は前記の R^3 と同義である）または SO_2R^{3D} （式中、 R^{3D} は前記の R^3 と同義である）を表す] を表し [ただし、 R^1 が水素であるときに限って、 R^6 と R^2 が交換し、 V が $N-R^2$ （式中、 R^2 は前記と同義である）を表し、 R^2 が R^6 （式中、 R^6 は前記と同義である）を表してもよい。また、 U が OR^4 または SR^5 のとき、 V は $N-R^6$ または CR^7R^8 を表す]、

X 、 Y および Z の中で、少なくとも一つは窒素原子を表し、残りは同一または異なる窒素原子または $C-R^A$ （式中、 R^A は、前記の R^1 と同義を表すか、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 NR^9R^{10} {式中、 R^9 および R^{10} は、同一または異なる、前記の R^1 と同義を表すか、 SO_2R^{3E} （式中、 R^{3E} は前記の R^3 と同義である）または CQ^BR^{11} [式中、 Q^B は前記の Q と同義であり、 R^{11} は、前記の R^1 と同義を表すか、 OR^{3F} （式中、 R^{3F} は前記の R^3 と同義である）または $NR^{1C}R^{1D}$ （式中、 R^{1C} および R^{1D} は、同一または異なる、前記の R^1 と同義を表すか、 R^{1C} と R^{1D} が一緒になって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す] を表すか、 R^9 と R^{10} が一緒になって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す}、 CQ^CR^{11A} （式中、 Q^C は前記の Q と同義であり、 R^{11A} は前記の R^{11} と同義である）、 OR^{12} {式中、 R^{12} は、前記の R^1 と同義を表すか、 CQ^DR^{13} [式中、 Q^D は前記の Q と同義であり、 R^{13} は、前記の R^1 と同義を表すか、 OR^{3G} （式中、 R^{3G} は前記の R^3 と同義である）、 SR^{3H} （式中、 R^{3H} は前記の R^3 と同義である）または $NR^{1E}R^{1F}$ （式中、 R^{1E} および R^{1F} は、同一または異なる、前記の R^1 と同義を表すか、 R^{1E} と R^{1F} が一緒になって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す] また

は SO_2R^{3I} (式中、 R^{3I} は前記の R^3 と同義である) を表す}、 SR^{1G} (式中、 R^{1G} は前記の R^1 と同義である)、 SOR^{3J} (式中、 R^{3J} は前記の R^3 と同義である) または SO_2R^{14} [式中、 R^{14} は、前記の R^3 と同義を表すか、 OR^{1H} (式中、 R^{1H} は前記の R^1 と同義である) または $\text{NR}^{1I}\text{R}^{1J}$ (式中、 R^{1I} および R^{1J} は、同一または異なって、前記の R^1 と同義を表すか、 R^{1I} と R^{1J} が一緒になって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す) を表す] を表す〉を表し、(1) V が $\text{N}-\text{R}^6$ または CR^7R^8 を表し、 U が NR^{1I}R^2 、 OR^4 または SR^5 を表すとき、

D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 は、それぞれ独立に $\text{C}-\text{R}^B$ (式中、 R^B は R^A と同義である)、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表すか、 D^1 ～ D^4 のうち任意の隣り合った二つで一緒にあって、窒素原子、 $\text{N}-\text{R}^{2A}$ [式中、 R^{2A} は、前記の R^2 と同義を表すか、アルキル基または $\text{CQ}^E\text{NHR}^{3K}$ (式中、 Q^E は前記の Q と同義であり、 R^{3K} は前記の R^3 と同義である) を表す]、酸素原子または硫黄原子を表し、 D^1 ～ D^4 で残ったものが、 $\text{C}-\text{R}^{B'}$ (式中、 $\text{R}^{B'}$ は前記の R^A と同義である)、 $\text{N}-\text{R}^{2A'}$ (式中、 $\text{R}^{2A'}$ は前記の R^{2A} と同義である) または 窒素原子を表してもよく、さらにこれらの二通りの場合において、隣り合った D^1 ～ D^4 から選ばれる任意の二つが $\text{C}-\text{R}^{B''}$ (式中、二つの $\text{R}^{B''}$ は付け根の二つの炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の脂環式アルケン、置換もしくは非置換のピロール、置換もしくは非置換のピラゾール、置換もしくは非置換のイミダゾール、置換もしくは非置換のイミダゾール-2-オノン、置換もしくは非置換のトリアゾール、置換もしくは非置換のフラン、置換もしくは非置換の1,3-ジオキソール、置換もしくは非置換の1,4-ジオキセン、置換もしくは非置換のチオフェン、置換もしくは非置換のオキサゾール、置換もしくは非置換のオキサジアゾール、置換もしくは非置換のイソキサゾール、置換もしくは非置換のチアゾール、置換もしくは非置換のイソチアゾール、置換もしくは非置換のチアジアゾール、置換もしくは非置換のビリジン、置換もしくは非置換のピラジン、置換もしくは非置換のビリミジン、置換もしくは非置換のピリダジン、置換もしくは非置換のトリアジン、置換もしくは非置換のテトラジン、置換もしくは非置換のベンゼンを表す) を表してもよく

(2) Vが酸素原子または硫黄原子を表し、UがN R¹R²を表すとき、

(2-1)

D¹～D⁴のうち少なくとも一つは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表すか、D¹～D⁴のうち任意の隣り合った二つで一緒になって、窒素原子、N-R^{2B}（式中、R^{2B}は前記のR²と同義である）または酸素原子を表すか、D²およびD³が一緒になって硫黄原子を表し、これらの三通りの場合において、それぞれD¹～D⁴で残ったものは、窒素原子、N-R^{2B'}（式中、R^{2B'}は前記のR²と同義である）、酸素原子、硫黄原子またはC-R^C（式中、R^Cは、それぞれ独立に前記のR^Aと同義であってもよく、また、付け根の炭素原子が隣り合った任意の二つのR^Cが付け根の二つの炭素原子と一緒にになって、置換もしくは非置換の脂環式アルケン、置換もしくは非置換のピロール、置換もしくは非置換のピラゾール、置換もしくは非置換のイミダゾール、置換もしくは非置換のイミダゾールー2-オン、置換もしくは非置換のイミダゾールー2-チオン、置換もしくは非置換のトリアゾール、置換もしくは非置換のフラン、置換もしくは非置換の1,3-ジオキソール、置換もしくは非置換の1,4-ジオキセン、置換もしくは非置換のオキサゾール、置換もしくは非置換のオキサジアゾール、置換もしくは非置換のイソキサゾール、置換もしくは非置換のチオフェン、置換もしくは非置換のチアゾール、置換もしくは非置換のイソチアゾール、置換もしくは非置換のチアジアゾール、置換もしくは非置換のビリジン、置換もしくは非置換のピラジン、置換もしくは非置換のピリミジン、置換もしくは非置換のビリダジン、置換もしくは非置換のトリアジン、置換もしくは非置換のテトラジン、置換もしくは非置換のベンゼンを表してもよい）を表すか、

(2-2)

D¹およびD²が一緒になって硫黄原子を表し、D³がC-R^{C'}（式中、R^{C'}はR^Aと同義である）を表し、D⁴が窒素原子を表すか、またはD³およびD⁴がC-R^{C''}（式中、R^{C''}は隣同士で付け根の二つの炭素原子と一緒にになって、置換もしくは非置換の脂環式アルケン、置換もしくは非置換のピロール、置換もしくは非置換のピラゾール、置換もしくは非置換のイミダゾール、置換もしくは非置換のイミダゾールー2-オン、置換もしくは非置換のイミダゾールー2-チ

オン、置換もしくは非置換のトリアゾール、置換もしくは非置換のフラン、置換もしくは非置換の1,3-ジオキソール、置換もしくは非置換の1,4-ジオキセン、置換もしくは非置換のオキサゾール、置換もしくは非置換のオキサジアゾール、置換もしくは非置換のイソキサゾール、置換もしくは非置換のチオフェン、置換もしくは非置換のチアゾール、置換もしくは非置換のイソチアゾール、置換もしくは非置換のチアジアゾール、置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピラジン、置換もしくは非置換のピリミジン、置換もしくは非置換のピリダジン、置換もしくは非置換のトリアジン、置換もしくは非置換のテトラジン、置換もしくは非置換のベンゼンを表す）を表すか、

(2-3)

D^3 および D^4 が一緒になって硫黄原子を表し、 D^2 が $C-R^{C''}$ （式中、 $R^{C''}$ は R^A と同義である）を表し、 D^1 が窒素原子を表すか、または、 D^1 および D^2 が $C-R^{C'''}$ （式中、 $R^{C'''}$ は前記の $R^{C''}$ と同義である）を表すか、または

(2-4)

D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 が $C-R^D$ （式中、 R^D は、付け根の炭素原子が隣り合った任意の二つの R^D が付け根の二つの炭素原子と一緒にになって、置換もしくは非置換の脂環式アルケン、置換もしくは非置換のピロール、置換もしくは非置換のピラゾール、置換もしくは非置換のフラン、置換もしくは非置換のチオフェン、置換もしくは非置換のオキサジアゾール、置換もしくは非置換のイソキサゾール、置換もしくは非置換のイソチアゾール、置換もしくは非置換のチアジアゾール、置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピラジン、置換もしくは非置換のピリミジン、置換もしくは非置換のピリダジン、置換もしくは非置換のトリアジン、または置換もしくは非置換のテトラジンを表し、残る R^D はそれぞれ独立に R^A と同義を表す）を表す」で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

2. W が1,4-ビペラジンジイルである請求の範囲1記載の含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

3. X または Z の少なくとも一方が窒素原子であり、 Y が $C-R^A$ （式中、 R^A

は前記と同義である)である請求の範囲2記載の含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

4. XおよびZが窒素原子であり、R^Aが水素原子またはNR⁹R¹⁰(式中、R⁹およびR¹⁰は前記と同義である)である請求の範囲3記載の含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

5. UがNR¹R²(式中、R¹およびR²は前記と同義である)である請求の範囲4記載の含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

6. R¹が水素原子であり、R²が水素原子、置換アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基である請求の範囲5記載の含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

7. R²が置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基である請求の範囲6記載の含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

8. VがN-R⁶(式中、R⁶は前記と同義である)であり、

1) D¹とD²が一緒になってN-R^{2A}(式中、R^{2A}は前記と同義である)であり、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^{B'}(式中、R^{B'}は前記と同義である)であるか、

2) D¹およびD²がそれぞれ独立にC-R^{B'}(式中、R^{B'}は前記と同義である)であり、D³とD⁴が一緒になってN-R^{2A}(式中、R^{2A}は前記と同義である)であるか、

3) D¹およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^{B'}(式中、R^{B'}は前記と同義である)であり、D²とD³が一緒になってN-R^{2A}(式中、R^{2A}は前記と同義である)であるか、

4) D¹がC-R^{B'}(式中、R^{B'}は前記と同義である)であり、D²とD³が一緒になって窒素原子であり、D⁴がN-R^{2A'}(式中、R^{2A'}は前記と同義である)

であるか、

5) D^4 が $C-R^B'$ （式中、 R^B' は前記と同義である）であり、 D^2 と D^3 が一緒になって窒素原子であり、 D^1 が $N-R^{2A}'$ （式中、 R^{2A}' は前記と同義である）であるか、

6) D^1 と D^2 が一緒になって $N-R^{2A}$ （式中、 R^{2A} は前記と同義である）であり、 D^3 が $C-R^B'$ （式中、 R^B' は前記と同義である）であり、 D^4 が窒素原子であるか、

7) D^1 と D^2 が一緒になって窒素原子であり、 D^3 が $C-R^B'$ （式中、 R^B' は前記と同義である）であり、 D^4 が $N-R^{2A}'$ （式中、 R^{2A}' は前記と同義である）であるか、

8) D^1 、 D^2 および D^3 がそれぞれ独立に $C-R^B$ （式中、 R^B は前記と同義である）であり、 D^4 が窒素原子であるか、

9) D^1 、 D^2 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^B$ （式中、 R^B は前記と同義である）であり、 D^3 が窒素原子であるか、

10) D^1 、 D^3 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^B$ （式中、 R^B は前記と同義である）であり、 D^2 が窒素原子であるか、

11) D^2 、 D^3 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^B$ （式中、 R^B は前記と同義である）であり、 D^1 が窒素原子であるか、

12) D^1 および D^3 が窒素原子であり、 D^2 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^B$ （式中、 R^B は前記と同義である）であるか、

13) D^1 および D^3 がそれぞれ独立に $C-R^B$ （式中、 R^B は前記と同義である）であり、 D^2 および D^4 が窒素原子であるか、

14) D^1 および D^2 がそれぞれ独立に $C-R^B$ （式中、 R^B は前記と同義である）であり、 D^3 および D^4 が窒素原子であるか、

15) D^1 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^B$ （式中、 R^B は前記と同義である）であり、 D^2 および D^3 が窒素原子であるか、

16) D^3 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^B$ （式中、 R^B は前記と同義である）であり、 D^1 および D^2 が窒素原子であるか、

17) D^2 および D^3 がそれぞれ独立に $C-R^B$ （式中、 R^B は前記と同義である）

であり、D¹およびD⁴が窒素原子であるか、

18) D¹、D²、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B（式中、R^Bは前記と同義である）であるか、

19) D¹およびD²がそれぞれ独立にC-R^{B'}（式中、R^{B'}は前記と同義である）であり、D³とD⁴が一緒になって硫黄原子であるか、

20) D¹およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^{B'}（式中、R^{B'}は前記と同義である）であり、D²とD³が一緒になって硫黄原子であるか、

21) D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^{B'}（式中、R^{B'}は前記と同義である）であり、D¹とD²が一緒になって硫黄原子である

請求の範囲7記載の含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

9. Vが酸素原子または硫黄原子であり、

1) D¹とD²が一緒になってN-R^{2B}（式中、R^{2B}は前記と同義である）であり、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であるか、

2) D¹およびD²がそれぞれ独立にC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D³とD⁴が一緒になってN-R^{2B}（式中、R^{2B}は前記と同義である）であるか、

3) D¹およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D²とD³が一緒になってN-R^{2B}（式中、R^{2B}は前記と同義である）であるか、

4) D¹がC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D²とD³が一緒になって窒素原子であり、D⁴がN-R^{2B'}（式中、R^{2B'}は前記と同義である）であるか、

5) D⁴がC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D²とD³が一緒になって窒素原子であり、D¹がN-R^{2B'}（式中、R^{2B'}は前記と同義である）であるか、

6) D¹とD²が一緒になってN-R^{2B}（式中、R^{2B}は前記と同義である）であり、D³がC-R^C（式中、R^Cは前記と同義である）であり、D⁴が窒素原子であるか、

- 7) D^1 と D^2 が一緒になって窒素原子であり、 D^3 が $C-R^C$ （式中、 R^C は前記と同義である）であり、 D^4 が $N-R^{2B'}$ （式中、 $R^{2B'}$ は前記と同義である）であるか、
- 8) D^1 、 D^2 および D^3 がそれぞれ独立に $C-R^C$ （式中、 R^C は前記と同義である）であり、 D^4 が窒素原子であるか、
- 9) D^1 、 D^2 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^C$ （式中、 R^C は前記と同義である）であり、 D^3 が窒素原子であるか、
- 10) D^1 、 D^3 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^C$ （式中、 R^C は前記と同義である）であり、 D^2 が窒素原子であるか、
- 11) D^2 、 D^3 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^C$ （式中、 R^C は前記と同義である）であり、 D^1 が窒素原子であるか、
- 12) D^1 および D^3 が窒素原子であり、 D^2 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^C$ （式中、 R^C は前記と同義である）であるか、
- 13) D^1 および D^3 がそれぞれ独立に $C-R^C$ （式中、 R^C は前記と同義である）であり、 D^2 および D^4 が窒素原子であるか、
- 14) D^1 および D^2 がそれぞれ独立に $C-R^C$ （式中、 R^C は前記と同義である）であり、 D^3 および D^4 が窒素原子であるか、
- 15) D^1 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^C$ （式中、 R^C は前記と同義である）であり、 D^2 および D^3 が窒素原子であるか、
- 16) D^3 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^C$ （式中、 R^C は前記と同義である）であり、 D^1 および D^2 が窒素原子であるか、
- 17) D^2 および D^3 がそれぞれ独立に $C-R^C$ （式中、 R^C は前記と同義である）であり、 D^1 および D^4 が窒素原子であるか、
- 18) D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^D$ （式中、 R^D は前記と同義である）であるか、
- 19) D^1 および D^2 が $C-R^{C''''}$ （式中、 $R^{C''''}$ は前記と同義である）であり、 D^3 と D^4 が一緒になって硫黄原子であるか、
- 20) D^1 および D^4 がそれぞれ独立に $C-R^C$ （式中、 R^C は前記と同義である）であり、 D^2 と D^3 が一緒になって硫黄原子であるか、

21) D³およびD⁴がC-R^{C'} (式中、R^{C'}は前記と同義である)であり、D¹とD²が一緒になって硫黄原子である

請求の範囲7記載の含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

10. R⁶がCNであり、

1) D¹とD²が一緒になって窒素原子であり、D³がC-R^{B'} (式中、R^{B'}は前記と同義である)であり、D⁴がN-R^{2A'} (式中、R^{2A'}は前記と同義である)であるか、

2) D¹、D²およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B (式中、R^Bは前記と同義である)であり、D³が窒素原子であるか、

3) D¹、D²、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^B (式中、R^Bは前記と同義である)である

請求の範囲8記載の含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

11. 1) D¹とD²が一緒になって窒素原子であり、D³がC-R^C (式中、R^Cは前記と同義である)であり、D⁴がN-R^{2B'} (式中、R^{2B'}は前記と同義である)であるか、

2) D¹、D²およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^C (式中、R^Cは前記と同義である)であり、D³が窒素原子であるか、

3) D¹、D²、D³およびD⁴がそれぞれ独立にC-R^D (式中、R^Dは前記と同義である)である

請求の範囲9記載の含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

12. Vが酸素原子または硫黄原子であり、D¹、D²、D³およびD⁴がC-R^D (式中、R^Dは前記と同義である)であり、付け根の炭素原子が隣り合つたR^Dから選ばれる任意の二つが付け根の二つの炭素原子と一緒にになって一つの置換もしくは非置換のピロール、置換もしくは非置換のピラゾール、置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジン、置換もしくは非置換のピリダジン、または置換もしくは非置換のピラジンである請求の範囲7記載の含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01665

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1⁶ C07D239/94, C07D473/32, C07D471/04, C07D495/04, C07D401/12,
C07D405/12 // A61K31/505, A61K31/52, A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1⁶ C07D239/94, C07D473/32, C07D471/04, C07D495/04, C07D401/12,
C07D405/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 98/14431 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 9 April, 1998 (09. 04. 98), All references & EP, 882717, A1 & CN, 1208404, A	1-12
A	JP, 6-247942, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 6 September, 1994 (06. 09. 94) (Family: none)	1-12
A	V.K. AGRAWAL and S. SHARMA "Antiparasitic Agents: Part VI" Indian J. Chemistry; Vol. 26B, (No. 6) p550-555 (1987)	1-12
A	GB, 1277566, A (PFIZER INK), 14 June, 1972 (14. 06. 72) & US, 3723434, A & US, 3814760, A & US, 3914423, A & US, 3966936, A	1-12
A	JP, 46-10543, B1 (Charles Pfizer and Co., Inc.), 17 March, 1971 (17. 03. 71) (Family: none)	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 28 June, 1999 (28. 06. 99)	Date of mailing of the international search report 6 July, 1999 (06. 07. 99)
---	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01665

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-9

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The definition of D¹ to D⁴ in the general formula (I) is extremely complicated, and the ring system containing these parts can involve an extremely wide range of ring systems. Therefore, an effective search cannot be made with respect to all ring systems which can be represented by the formula.

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01665

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

With respect to the subject matters of the above claims, a search was made within the range assumable from the Examples.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/01665

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int. C1° C07D239/94, C07D473/32, C07D471/04, C07D495/04, C07D401/12, C07D405/12/A61K31/505, A61K31/52 A61K31/435		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int. C1° C07D239/94, C07D473/32, C07D471/04, C07D495/04, C07D401/12, C07D405/12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO, 98/14431, (協和醸酵工業株式会社) 9.4月. 1998 (09.04.98) 全文献 & EP, 882717, A1 & CN, 1208404, A	1-12
A	J P, 6-247942, A (協和発酵工業株式会社) 6.9月. 1994 (06.09.94) フアミリーなし	1-12
A	V. K. AGRAWAL and S. SHARMA "Antiparasitic Agents:Part VI" Indian J. Chemistry; Vol. 26B, (No. 6) p550-555 (1987)	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 </p>		<p>の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献 </p>
国際調査を完了した日 28. 06. 99	国際調査報告の発送日	06.07.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 横尾 俊一	4P 7822 印
	電話番号 03-3581-1101 内線 3490	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/01665

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文獻の カテゴリー*	引用文獻名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	G B, 1 2 7 7 5 6 6, A (PFIZER INC) 14.6月.1972(14.06.72) & US, 3723434, A & US, 3814760, A & US 3914423, A & US, 3966936, A	1-12
A	J P, 4 6 - 1 0 5 4 3, B 1 (チャールス・ファイザー・アンド・カンパニー・インコーポレーテッド) 17.3月.1971 (17.03.71) ファミリーなし	1-12

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

2. 請求の範囲 1-9 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

一般式（I）におけるD¹～D⁴の定義が極めて煩雑であり、かつ、当該部分を含む環系は極めて広範な環系を包含しうる。そのため、その示しいうる全ての環系について有効な検索を行うことができない。上記請求の範囲については、実施例から想定される範囲について検索を行った。

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。